



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN**

Asociación entre índice de fragilidad y disfunción sexual en hombres y mujeres mexicanos con Lupus Eritematoso Generalizado

TESIS

QUE PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
Astrid Stephanie Hernández de La Torre

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS:
Dr. Francisco Javier Merayo Chalico.

CIUDAD DE MÉXICO, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José Alberto Ávila Funes

Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Alfonso Gullias Herrero

Subdirector de servicios médicos del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Medicina Interna

Dr. Francisco Javier Merayo Chalico

Médico adscrito al departamento de Inmunología y Reumatología del INCMNSZ
Tutor de tesis

Dra. Ana Barrera Vargas

Jefa del departamento de Educación Médica del INCMNSZ
Co-tutora de tesis

Dra. Astrid Hernández de la Torre

Residente de cuarto año de Medicina Interna

Índice

Resumen.....	4
Marco teórico.....	5
Definición del problema.....	14
Justificación.....	14
Hipótesis.....	15
Objetivos.....	15
Pacientes y métodos.....	15
Resultados.....	17
Discusión.....	23
Conclusiones.....	27
Referencias	27
Agradecimientos.....	35
Apéndices.....	36

I. Resumen

Objetivo: Analizar la asociación entre fragilidad y disfunción sexual (DS) en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG).

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal de 12 meses en un centro de atención terciaria. Se incluyeron hombres y mujeres ≥ 18 años que cumplían criterios EULAR/ACR para LEG. Se excluyeron pacientes con otras enfermedades autoinmunes o degenerativas crónicas. La función sexual (FS) se evaluó mediante el cuestionario CSFQ-14 (DS se definió como ≤ 47 y ≤ 41 puntos, en hombres y mujeres, respectivamente). La fragilidad se evaluó mediante la puntuación SLICC-FI, en la que los pacientes se clasificaron como no frágiles (SLICC-FI ≤ 0.21) o frágiles (SLICC-FI > 0.21). La actividad y daño inducido por el LEG se midió mediante SLEDAI y SLICC. Se utilizó análisis univariado y multivariado para evaluar la asociación entre fragilidad y DS. Se registraron las características demográficas, clínicas y serológicas relevantes.

Resultados: Se incluyeron 309 pacientes (excluidos $n=36$, análisis final $n=273$) con una media de edad de 37 (± 11) años, siendo en su mayoría mujeres (90%). Se encontró DS en el 69% de los sujetos. La puntuación promedio inicial del SLICC-FI fue de 0.11 (± 0.06), con 21 pacientes (7.6%) clasificados como frágiles. La DS se encontró en el 95% de los pacientes frágiles. El análisis univariado mostró que las

variables asociadas a fragilidad fueron un menor tiempo de exposición a los inmunosupresores, menores puntuaciones en el CFSQ-14 y menores niveles de C4. El análisis multivariado indicó que la DS y la actividad de la enfermedad (SLEDAI) en el momento de la inclusión fueron factores de riesgo independientes para presentar fragilidad (OR 11.63, IC 95% 1.5-89.9, $p=0.019$ y OR 1.19, IC 95% 1.05-1.35 $p=0.006$, respectivamente).

Conclusiones: De acuerdo con nuestro estudio, la presencia de DS, no solamente tiene una alta prevalencia en pacientes con LEG, sino que es un factor de riesgo independiente para presentar fragilidad. La identificación de DS durante la valoración de fragilidad puede generar intervenciones más completas, ayudando a mejorar la calidad de vida de los pacientes con LEG.

II. Marco Teórico

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune, multifactorial, con afección sistémica. Sus manifestaciones suelen ser heterogéneas, con un curso fluctuante e impredecible. El LEG afecta diferentes aspectos de la vida del paciente, llevando a un deterioro en la calidad de vida que suele ser significativamente mayor y a una edad más temprana en comparación con otras enfermedades crónicas comunes [1]. Entre los dominios afectados de la calidad de vida se encuentra el de la función sexual (FS). La alteración en este dominio parece coincidir con el resto, pues la mayoría de los estudios concluyen que la disfunción sexual (DS) tiende a presentarse de forma más temprana en pacientes con LEG en comparación con sujetos sanos y en aquellos diagnosticados con otras enfermedades crónicas [2,3].

La sexualidad es un aspecto complejo y central del ser humano, resultado de la interacción de factores biológicos, psicológicos, socioeconómicos, culturales, éticos y religiosos o espirituales. La OMS define a la salud sexual como un estado de bienestar físico, emocional, mental y social en relación con la sexualidad; no es simplemente la ausencia de enfermedades o disfunciones [4]. Su expresión conductual es denominada actividad sexual. Tener función sexual normal consiste en la transición a través de las fases de excitación y relajación sin problemas, con una sensación de placer, plenitud y satisfacción [5]. La DS se presenta como una alteración clínicamente significativa de la capacidad de una persona para responder sexualmente o para experimentar placer sexual, y es un término que engloba los problemas que afectan a cualquier fase de las respuestas sexuales y que impiden a uno o a ambos miembros de la pareja alcanzar la satisfacción sexual [6,7]. La salud sexual requiere un enfoque positivo y respetuoso de la sexualidad y las relaciones sexuales, así como la posibilidad de tener experiencias sexuales placenteras y seguras. Para que la salud sexual se alcance y se mantenga, los derechos sexuales de todas las personas deben ser respetados protegidos y realizados. El personal de salud debe estar capacitado para detectar cualquier problema y para derivar a los pacientes cuando sea necesario. Los servicios deben ser lo más accesibles posible para jóvenes y adultos. Deben ser confidenciales, privados y no discriminatorios. Estudios realizados en diferentes latitudes han reportado que la DS está asociada a depresión y a disminución en la calidad de vida [8,9]. Si la DS no se aborda, puede causar un gran sufrimiento, al dañar la capacidad de una persona para formar o mantener una relación íntima [4].

El LEG, como otras enfermedades autoinmunes, puede afectar la FS por razones relacionadas con la enfermedad y con su tratamiento [10,11]. Existen desde hace varios años, múltiples estudios con respecto a la DS en mujeres con LEG, cuyos resultados, en general, indican un impacto negativo [2,3,12-14]. En un estudio realizado en 1994 por Curry *et al* [3] se reportó que, en comparación con mujeres sanas, las mujeres con LEG presentaban de forma significativa mayor tasa de abstinencia, menor frecuencia de actividad sexual, menor lubricación vaginal y peor adaptación sexual en general. Este problema se ha observado con alta frecuencia en pacientes con LEG: en un estudio realizado por Shen *et al* [13] en el 2015 se encontró que el 64% de las pacientes con LEG estudiadas tenían una función sexual deficiente, en comparación con el 35% de las mujeres sanas. Sin embargo, la proporción de pacientes con LEG que reportan DS varía entre estudios con un rango del 15 al 85% [7, 13, 15]. También se presenta en pacientes jóvenes, como fue descrito en otro estudio [12] en España, que reportó que la FS estaba significativamente afectada en mujeres con LEG menores de 45 años en comparación con controles sanos de la misma edad (45% vs. 28% respectivamente, $p=0.026$). Posteriormente, otro grupo de investigadores [15] demostró que incluso mujeres jóvenes con LEG con una duración promedio de la enfermedad de menos de 10 años y enfermedad moderadamente activa o inactiva son más susceptibles a presentar DS comparadas con controles sanos (85% vs. 26%). En una revisión sistemática y meta-análisis realizados en 2021, se reportó un riesgo casi dos veces mayor de DS entre los sujetos con LEG en comparación con los individuos sanos. La asociación fue aplicable tanto a hombres como a mujeres con LEG (RR agrupado=1.80, IC95% 1.12–2.87, $p=0.014$) [7].

Al ser el LEG una enfermedad que afecta varios aspectos de la vida del paciente, el impacto en el funcionamiento sexual es complejo y puede ser atribuido a una serie de determinantes físicos, psicológicos y emocionales. Los factores físicos dependen de las manifestaciones y del tratamiento de cada paciente; entre lo más frecuentemente descritos, se encuentra el dolor y fatiga crónicos, sequedad vaginal, dispareunia, disfunción eréctil, alteraciones de la motricidad y el uso de analgésicos no esteroides o glucocorticoides [7, 11, 12,16]. Aunque los síntomas físicos, el tratamiento médico y la actividad de la enfermedad contribuyen a deteriorar la sexualidad, las consecuencias psicológicas de la enfermedad crónica suelen desempeñar un papel más importante en el desarrollo de la DS y no deben descuidarse. Como factores psicológicos y emocionales se encuentran: baja autoestima, depresión y la percepción de la imagen corporal que pueden llevar a la disminución del interés sexual[13,15]. En un estudio realizado en 2014 [17] se encontró que la depresión fue la principal causa de la disminución de la calidad de vida y un importante factor contribuyente en la DS en los pacientes con LEG. La prevalencia de síntomas depresivos varía ampliamente entre estudios, reportándose desde el 20% hasta el 80% en sujetos con LEG [15,18,19,20]. Otros factores asociados han sido la edad y el nivel educativo. [3,13].

Dado que el LEG es una enfermedad que afecta más frecuentemente a mujeres, la información en hombres es en extremo limitada. Las pocas publicaciones disponibles destacan el hecho de que la DS afecta a ambos sexos en este grupo de pacientes, pero algunos estudios sugieren que los hombres con LEG tienen más

riesgo de presentar DS en comparación con las mujeres. El análisis de subgrupos por sexo de una revisión sistemática y meta-análisis realizada en el 2021 reveló que los hombres (RR agrupado=2.98; IC 95%: 2.41-3.68) tenían un mayor riesgo de DS en comparación con las mujeres (RR agrupado=1.56; IC 95%: 0.99-2.48) [7]. Los factores que se sabe que perjudican la salud sexual, como la inflamación, el uso de medicamentos y el hipogonadismo, pueden estar presentes en una proporción significativa de hombres con enfermedades reumáticas. En un estudio publicado por Mok *et al* [21] sobre el perfil hormonal en hombres con LEG, se describió que éstos tenían niveles significativamente más altos de gonadotropinas (FSH y LH) en comparación con controles sanos ($p < 0.05$). Sin embargo, sólo el 17% de los pacientes con LEG presentó hipogonadismo (sin diferencia con los controles sanos). Además, se encontró que el 14% de los pacientes con LEG presentaron la combinación de niveles bajos de testosterona con elevación de LH, a diferencia de los controles sanos en los que no se presentó en ningún caso (14% vs 0%, $p = 0.05$); a pesar de ello, solo se observó tendencia estadística. Aunque este estudio y otros similares nos arrojan resultados interesantes que plantean un papel de las hormonas sexuales en la determinación de la expresión clínica del LEG y su actividad, la presencia de hipogonadismo o disfunción testicular no necesariamente afecta la FS. En el anterior estudio ninguno de los hombres con perfil hormonal compatible con hipoandrogenismo tuvo características clínicas evidentes de hipogonadismo ni presentó datos de disfunción sexual como pérdida de libido o disfunción eréctil. [21,22]. Hasta ahora no se ha encontrado algún parámetro clínico que correlacione consistentemente con el grado de DS en pacientes con LEG. En un estudio realizado en México por nuestro grupo de investigación en hombres con

LEG [23], con (promedio de edad de 37 años), se describió una prevalencia de DS del 57%. Los factores asociados fueron particularmente menor nivel educativo ($p=0.007$) y linfopenia persistente ($p=0.01$). Además, se encontró una correlación positiva entre la función sexual y la calidad de vida ($p=0.0001$). Como se expuso previamente, el funcionamiento sexual se ve afectado por factores físicos, psicológicos y emocionales. La falla en cualquiera de sus dominios se puede traducir en DS. Uno de los dominios comúnmente estudiados en hombres es la disfunción eréctil. En un estudio multicéntrico realizado en Latinoamérica [24], que incluyó a 174 hombres con LEG (con edad promedio de 36.1 años) se registró una prevalencia significativamente mayor de disfunción eréctil en hombres con LEG en comparación con los controles sanos (68% vs 22%, $p=0.001$). En el análisis multivariado, la presencia de linfopenia persistente (1000 células/mcl en tres ocasiones consecutivas) y la exposición a cualquier dosis de corticoesteroides en el año previo fueron reconocidos como factores de riesgo independientes para la DS (OR 2.79, IC 95% [1.37-5.7], $p=0.001$ y 2.15, IC 95% [1.37-3.37], $p=0.001$, respectivamente). De manera interesante, solo el 9% de los pacientes había sido interrogado sobre su función sexual en las tres visitas anteriores al reumatólogo, mientras que el 82% de los pacientes consideraba que sería apropiado que se les preguntara al respecto. Dicho hallazgo es consistente con lo reportado por Curry *et al* [3], donde el 82% de los pacientes deseaban una mayor educación sobre el impacto sexual de la enfermedad. No obstante, los profesionales de la salud rara vez abordan la salud sexual en las consultas rutinarias y los pacientes rara vez la comunican de forma proactiva [7]. Los profesionales de la salud tienden a no interrogar acerca de la salud sexual de los pacientes porque a menudo les resulta

difícil abordar las cuestiones sexuales. En un estudio realizado entre el personal médico y de enfermería, el 86% de los profesionales admitió no prestarle suficiente atención y el 92% admitió no iniciar nunca una conversación sobre temas sexuales con los pacientes [25]. Las razones más frecuentemente mencionadas por los profesionales de salud, entre ellos reumatólogos, son: la falta de tiempo, la incomodidad con el tema y la ambivalencia sobre si dicho cribado es de su competencia o no [26]. El funcionamiento sexual tampoco forma parte de los cuestionarios utilizados frecuentemente para evaluar la función física o la calidad de vida de los pacientes con LEG.

Por otro lado, la fragilidad es un concepto con un área de investigación relativamente nueva dentro del campo de la reumatología [40] y se ha encontrado que tiene un profundo impacto en la calidad de vida, morbilidad y mortalidad de los pacientes. Generalmente la fragilidad es descrita como un síndrome biológico de disminución de la reserva y la resistencia al estrés, resultado de la acumulación de deterioros en múltiples sistemas fisiológicos y que provoca vulnerabilidad a desenlaces negativos [41]. Tradicionalmente el concepto de fragilidad se ha asociado directamente a la población geriátrica, ya que es en este grupo poblacional en donde se desarrolló el término y en los que contamos con mayor cantidad de información con respecto a su impacto en desenlaces adversos. Sin embargo, es importante subrayar que desde su creación este concepto se ha extendido a otras poblaciones, como por ejemplo individuos que esperan o reciben un trasplante de órgano sólido [53-56] o sujetos con diagnóstico de enfermedades autoinmunes [46] que no necesariamente entran dentro del grupo de adultos mayores y que presentan

otras

características.

En la literatura se han validado diferentes parámetros para clasificar la fragilidad, enmarcándose principalmente en dos modelos conceptuales: el fenotipo físico de fragilidad de Fried [41] y el modelo de déficits acumulativos de Rockwood [42]. Estos modelos se consideran complementarios entre sí, ya que no miden los mismos constructos [48]. Debido al amplio rango de criterios de inclusión, la heterogeneidad entre estudios es significativa. Este es un aspecto relevante, ya que todavía no se ha desarrollado una única definición consensuada de fragilidad.

Se han realizado algunos estudios sobre la prevalencia, relevancia clínica e impacto pronóstico de la fragilidad en pacientes con LEG. En un estudio que evaluó la fragilidad en 152 mujeres con LEG utilizando los criterios de fragilidad de Fried, el 20% de las pacientes fueron clasificadas como "frágiles" (≥ 3 criterios de Fried). El agotamiento, la debilidad y la inactividad física fueron los componentes más prevalentes de la fragilidad, siendo reportados en el 45%, 30% y 29% de las pacientes, respectivamente. El riesgo de mortalidad fue casi seis veces mayor para los pacientes clasificados como frágiles que para los pacientes clasificados como robustos (OR 5.9, IC 95% 0.6-57, $p= 0.005$) [46]. Si bien el hecho de clasificar a los pacientes con enfermedades autoinmunes como frágiles tiene un impacto pronóstico, la identificación de fragilidad utilizando los modelos disponibles requiere de mayor tiempo durante la consulta, lo que puede limitar la viabilidad de su uso en entornos clínicos actualmente. Es necesario desarrollar medidas para identificar fragilidad con elementos más relevantes para este grupo de pacientes y más fáciles de implementar a gran escala.

En la misma línea, recientemente, el grupo de Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) creó el Systemic Lupus International Collaborating Clinics Frailty Index (SLICC-FI) [27]. Utilizando datos de la cohorte del SLICC, se generó un índice que mide 48 variables relacionadas con daño orgánico, inflamación activa, comorbilidades y salud mental, con la finalidad de clasificar a los pacientes como relativamente robusto (SLICC-FI \leq 0.10), menos robusto (SLICC-FI 0.10 a \leq 0.21) y frágil (SLICC-FI $>$ 0.21). Posteriormente, se realizaron varios estudios que demostraron la asociación de mayor grado de fragilidad basal (medido con SLICC-FI) con mayor daño acumulado [28], hospitalizaciones más frecuentes [29] y mayor riesgo de mortalidad [30]. El SLICC-FI fue creado y validado utilizando una cohorte internacional [27] que incluyó 1683 pacientes, siendo 88% mujeres y 12% hombres. Al ajustarse por edad, se observó una tendencia a una mayor prevalencia de fragilidad en las mujeres (27.5%; IC 95%: 25.3%-29.9%) en comparación con los hombres (23.7%; IC 95%: 17.8%-30.4%). Sin embargo, de los 1683 pacientes incluidos, sólo 248 (15%) eran de etnicidad hispanica. A pesar de que tanto la fragilidad y la DS están relacionadas con el proceso de envejecimiento y la inflamación crónica, hay poco conocimiento sobre las asociaciones entre fragilidad y DS. La relación entre el SLICC-FI y DS tampoco ha sido explorada.

III. Definición del problema

Los pacientes con LEG presentan DS a una edad más temprana en comparación al resto de la población, incluso en comparación con los pacientes diagnosticados con otras enfermedades crónico-degenerativas. Esto se suma el hecho de que los profesionales de la salud tienden a descuidar la salud sexual de los pacientes

durante las consultas médicas de rutina, ya que a menudo les resulta difícil abordar las cuestiones sexuales y existe tiempo limitado durante las consultas que dificulta la evaluación exhaustiva de cada paciente. Se debe tomar en cuenta, además, la escasa información que existe sobre este tema, principalmente en los hombres con LEG. En consecuencia, esto resulta en un tamizaje poco frecuente de DS en los pacientes con LEG. Hasta el momento no se ha encontrado una asociación con parámetros clínicos que nos permitan identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo para presentar DS. Hasta ahora no se conoce si existe una asociación entre fragilidad y DS en los pacientes con LEG.

IV. Justificación

La DS es altamente prevalente en los pacientes con LEG, presentándose hasta en un 80% de los pacientes a una edad temprana [7, 13, 15]. El conocer la asociación entre el índice de fragilidad y la DS en pacientes mexicanos con LEG puede ser útil para conocer si es una herramienta capaz de identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar DS y que requieren de una valoración más extensa. De esta manera, se puede determinar la necesidad de implementar medidas terapéuticas orientadas en mejorar su funcionamiento sexual y, por consiguiente, su calidad de vida. Así mismo, el obtener mayor información sobre la relación entre funcionamiento sexual y fragilidad en los pacientes con LEG permite caracterizar de mejor manera a esta población, así como resaltar la prevalencia e importancia de esta complicación médica, ayudando a concientizar y sensibilizar a los profesionales de la salud sobre la necesidad de interrogar activamente sobre estos potenciales problemas.

V. Hipótesis

Existe una asociación entre la presencia de fragilidad y DS en los pacientes con LEG.

VI. Objetivos

Objetivo principal:

Examinar la asociación entre fragilidad, utilizando los valores basales del Systemic Lupus International Collaborating Clinics Frailty Index (SLICC-FI) y DS en hombres y mujeres mexicanos con LEG.

Objetivo exploratorio no protocolizado:

Comparar el índice de fragilidad, utilizando la herramienta SLICC-FI (SLICC Frailty Index), entre hombres y mujeres mexicanos con LEG.

VII. Pacientes y métodos

Comité de Ética

Este trabajo fue presentado y aceptado por el Comité de Ética del INCMNSZ (REF. 3759, Versión 2, 03/09/2021).

Temporalidad y diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo, transversal, unicéntrico, realizado con pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en la Ciudad de México.

Criterios de inclusión

Se incluyeron hombres y mujeres ≥ 18 años de edad, con diagnóstico de LEG que cumplieran con los criterios de clasificación de EULAR/ACR [57], que fueran sexualmente activos al menos en los últimos 6 meses al día de la inclusión y que, tras ser informados sobre el objetivo del estudio asegurando que su información sería anónima y confidencial, aceptaran participar con firma y aceptación del consentimiento informado.

Criterios de Exclusión

1. Pacientes con diagnóstico de otras enfermedades autoinmunes
2. Pacientes con diagnóstico de otras enfermedades crónico-degenerativas: diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica.

Criterios de Eliminación

1. Pacientes cuyo expediente no cuenten con la información completa.
2. Pacientes que no acepten firmar el consentimiento informado.

Metodología:

A todos los participantes se les aplicó el cuestionario CSFQ-14 (Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short-Form-14) versión en español [58] (ver apéndices 1 y 2). A todos los participantes se les calculó un índice de fragilidad basal por medio de SLICC-FI [27] (ver apéndice 3). Además, se registraron las características demográficas (nombre, registro, sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal), antecedentes personales patológicos (comorbilidades) curso de la enfermedad (fecha de ingreso al Instituto, fecha de diagnóstico del LEG, tipo de actividad durante

la evolución (constitutiva, mucocutánea, músculo-esquelética, hematológica, serosas, neurológica, cardiovascular, pulmonar y renal), grado de actividad (en la última consulta), daño acumulado (en la última consulta), tratamiento inmunosupresor (en la última consulta), exámenes de laboratorio (niveles de complemento, anticuerpos anti-DNAc, niveles de hemoglobina, leucocitos con diferencial, plaquetas y creatinina sérica), entre otras. El grado de actividad fue determinado a partir de la escala validada SLEDAI (Systemic lupus erythematosus disease activity index) [31]. El daño acumulado secundario a actividad de la enfermedad y a su tratamiento, fue determinado a partir de la escala validada SLICC-DI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology). [32]. El análisis estadístico se realizó con SPSSV. 25. Para la estadística descriptiva se emplearon medidas de tendencia central, las variables categóricas se expresaron con porcentajes y frecuencias, mientras que las continuas tuvieron media y desviación estándar. Para determinar la comparación de variables entre pacientes que presenten disfunción sexual con los que no las presenten, se aplicaron las pruebas t de Student o U de Mann Whitney según correspondiera y X^2 de Pearson en el caso de las categóricas. Para el análisis de las diferencias clínicas y serológicas se consideró como significativa una $p \leq 0.05$

VIII.Resultados

Se incluyeron un total de 309 pacientes, y se eliminaron 36, siendo el total de la muestra de 273 pacientes. De éstos, el 90% (247) fueron mujeres y 26 (9%) hombres. El peso y talla de los pacientes en ambos grupos fue similar, con un IMC

de 25.2 ± 4.6 en las mujeres y de 24.8 ± 4.1 en los hombres ($p=0.4989$) (**Tabla 1**). La edad al momento de la inclusión fue mayor en las mujeres (37.6 ± 11 años) que en los hombres (33.6 ± 13.8 años) con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.019$). El tiempo de evolución del LEG al momento del estudio fue mayor en las mujeres que en los hombres (10 [7-16] años vs 7 [4-11] años, $p= 0.012$). De igual manera, el tiempo con tratamiento inmunosupresor fue mayor en el grupo de las mujeres (11 [7-16] años vs 7 [4-11] años, $p= 0.010$). El SLEDAI y SLICC-DI no presentaron una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (SLEDAI mujeres: 2 [0-4] vs hombres: 4 [2-6], $p= 0.0598$) (SLICC-DI mujeres: 0 [0-1] vs hombres: 0 [0-1], $p= 0.6163$) respectivamente. En los estudios de laboratorio, los niveles de hemoglobina fueron menores en las mujeres que en los hombres; sin embargo, se encontraron dentro de los límites de normalidad definidos para cada sexo con hemoglobina de 13.3 ± 1.6 en las mujeres y de 14.9 ± 1.8 mg/dl en los hombres ($p<0.0001$). En cuanto a niveles de C3, C4, leucocitos, linfocitos y plaquetas no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos. Los niveles de creatinina sérica (0.86 ± 0.74 vs 1.51 ± 2.37 , $p= 0.0004$) y anti-DNAc (120 ± 252 vs 385 ± 1024 , $p= 0.04$) fueron significativamente mayores en los hombres (**Tabla 1**).

Del total de los pacientes incluidos en el estudio ($n= 273$), el 21% cumplió con el puntaje definido por el SLICC-FI para fragilidad, sin presentar diferencias en el porcentaje entre hombres y mujeres ($p=1$), ni en el puntaje de fragilidad (SLICC-FI mujeres 0.108 vs 0.11, $p= 0.98$). El 69% de los pacientes presentó algún grado de disfunción sexual, sin diferencias significativas entre mujeres y hombres (70% vs 57% $p = 0.180$) (**Tabla 2**).

En la tabla 3 se muestra la comparación entre pacientes no frágiles y frágiles: la disfunción sexual se presentó en el 95% de los pacientes frágiles a diferencia del 67% de los pacientes no frágiles, siendo ésta una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.007$). No hubo diferencias significativas entre los pacientes frágiles y los no frágiles en edad o sexo. El tiempo de evolución del LEG fue menor en el grupo frágil sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.053$).

En lo que respecta al daño acumulado causado por LEG, medido por SLICC-DI fue similar en ambos grupos ($p=0.36$). La actividad de la enfermedad calculada por SLEDAI, tuvo una tendencia a ser mayor en los pacientes frágiles sin alcanzar significancia estadística (SLEDAI no frágiles 3 ± 3 puntos vs. frágiles 5.6 ± 5.6 puntos, $p= 0.054$).

En los estudios de laboratorio no hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de hemoglobina, leucocitos, linfocitos, plaquetas, creatinina sérica, anti-DNAc y niveles de C3 entre ambos grupos (**Tabla 3**). Los niveles de C4 y los puntajes en el cuestionario CFSQ-14 fueron significativamente menores en los pacientes frágiles (**Tabla 3**).

En resumen, el análisis univariado evidenció que las variables asociadas con fragilidad fueron: menor tiempo de tratamiento inmunosupresor, niveles más bajos de C4 y puntajes menores en el cuestionario CFSQ-14. Tras realizar el análisis multivariado, se observó que la presencia de DS y la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI en el momento de la inclusión,

fueron factores de riesgo independientes para presentar fragilidad (OR 11.63, IC 95% 1.5-89.9, $p= 0.019$ y OR 1.19, IC 95% 1.05-1.35 $p= 0.006$, respectivamente).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con LEG.

Característica	Muestra total n 273	Mujeres n 247	Hombres n 26	p
Edad, años	37.2 ± 11.3 35 [28-46]	37.6 ± 11.0 36 [29-47]	33.6 ± 13.8 29.5 [22-43]	0.0192
IMC, Kg/m ²	25.53 ± 4.58 25.2 [22.7-27.6]	25.2 ± 4.6 25.3 [22.6-27.7]	24.8 ± 4.1 25.2 [22.8-26.8]	0.4989
Tiempo de evolución LES, años	10 [6-15]	10 [7-16]	7 [4-11]	0.0012
Tratamiento inmunosupresor, años	10 [6-15]	11 [7-16]	7 [4-11]	0.0010
SLEDAI, puntos	2 [0-4]	2 [0-4]	4 [2-6]	0.0598
SLICC-DI, puntos	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-1]	0.6163
Hemoglobina, g/dL	13.4 ± 1.7 13.5 [12.3-14.6]	13.3 ± 1.6 13.4 [12.2-14.4]	14.9 ± 1.8 15.5 [14.2-16.0]	<0.0000
Leucocitos, células/uL X 10	6.2 ± 5.1 5.3 [4.2-6.9]	6.2 ± 5.1 5.3 [4.2-6.9]	6.1 ± 3.5 5.2 [4.1-7.0]	0.9320
Linfocitos, células/uL	1.5 ± 0.8 1.3 [0.89-2.0]	1.5 ± 0.8 1.3 [0.9-2.1]	1.3 ± 0.7 1.1 [0.9-1.7]	0.3456
Plaquetas, células/uL	247.5 ± 82.6 246.5 [199.5-286.5]	250 ± 83.3 246 [204-291]	220.7 ± 68.3 251 [165-277]	0.1620
Creatinina, mg/dL	0.92 ± 1.02 0.73 [0.6-0.9]	0.86 ± 0.74 0.72 [0.61-0.85]	1.51 ± 2.37 0.85 [0.74-1.05]	0.0004
Anticuerpos anti-dsDNA	150.4 ± 422.2 23.9 [6.6-110.6]	120.1 ± 252.5 19.2 [5.8-97.8]	385.15 ± 1024.6 96.7 [10.9-204]	0.0442
C3, mg/dL	101.8 ± 27.8 103.5 [82-121]	102.9 ± 27.8 104.5 [82.5-121]	93.6 ± 26.7 91 [69-108.5]	0.0907
C4 mg/dL	18.8 ± 9.9 16 [12-24]	19 ± 9.9 16.5 [12-24]	17.6 ± 9.5 15 [8.5-24.5]	0.4605
*Valor P. Prob > z por la prueba de comparación de medianas U de Mann-Whitney.				

Tabla 2. Fragilidad y disfunción sexual en la muestra estudiada

Característica	Muestra total n 273	Mujeres n 247	Hombres n 26	p
Fragilidad	21 (7.69)	19 (7.69)	2 (7.69)	1.0000
SLICC-FI	0.108 [0.65-0.153]	0.108 [0.063-0.154]	0.11 [0.076-0.141]	0.9833
Disfunción sexual	189 (69.2)	174 (70.4)	15 (57.7)	0.180
CSFQ-14	38 [29-44]	37 [29-43]	47 [40-50]	0.0001

Tabla 3. Comparación de pacientes no frágiles y frágiles, análisis univariado

Variables	Grupo no-frágil n= 252 ± DE	Grupo Frágil n= 21, ± DE	P
Edad, años	37 ± 11	38 ± 11	0.64
Sexo, mujeres	228	19	1
IMC, kg/m2	25 ± 4.49	25 ± 4.46	0.72
LEG tiempo evolución, años	11.7 ± 7.3	9 ± 5.3	0.053
Tiempo de tratamiento inmunosupresor, años	11.8 ± 7.4	9 ± 5.3	0.047
SLEDAI score, puntos	3 ± 3	5.6 ± 5.6	0.054
SLICC-DI score, puntos	0.78 ± 1	1 ± 1.3	0.36
Hemoglobina, g/dl	13.4 ± 1.7	13.2 ± 1.5	0.62
Leucocitos, cel/ μ l × 10	6.2 ± 5.2	4.8 ± 1.9	0.22
Linfocitos, cel/ μ l	1.5 ± 0.8	1.2 ± 0.79	0.15
Plaquetas, cel/ μ l × 103	249 ± 79	228 ± 112	0.26
Creatinina, mg/dl	0.9 ± 0.9	1 ± 1.5	0.4
anti-dsDNA, IU/mL	126 ± 258	442 ± 1260	0.38
C3 niveles, mg/dL	102 ± 27	89 ± 29	0.062
C4 niveles, mg/dL	19 ± 10	14 ± 5	0.004
CSFQ14, puntos	36 ± 10	32 ± 8.6	0.046
Disfunción sexual, %	67%	95%	0.007

IX. Discusión

Este es el primer estudio en demostrar una asociación clara entre fragilidad y DS en pacientes con LEG. Llama la atención que el 69% de los pacientes con LEG presentó disfunción sexual, notablemente, a una edad temprana. Esta prevalencia es semejante a la descrita en otros estudios de pacientes con LEG en los que se encuentran amplios rangos de prevalencia que van del 15 al 86%, presentándose de igual forma, en edad temprana [7, 13, 15, 23] Al comparar la presencia de DS entre ambos sexos, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa, lo cual también va de la mano con la evidencia previamente publicada [18,23]. Al ser el LEG más prevalente en las mujeres, los datos con los que contamos respecto a los hombres son extremadamente escasos. Algunos estudios realizados en hombres con LEG sugieren que éstos cuentan con mayor riesgo para DS en comparación con las mujeres [7]. Sin embargo, la información actualmente disponible no es suficiente para hacer conclusiones y es importante explorar más a la población masculina para obtener mayor información que nos permita caracterizarla con mayor precisión.

Por otro lado, si bien la prevalencia de fragilidad en nuestro estudio no fue muy alta (menor al 10%), es importante mencionar que este tema es de relevancia para la reumatología actualmente; se ha observado en diversos estudios que han abordado este concepto en pacientes con enfermedades autoinmunes (incluyendo pacientes con LEG) y que han demostrado una mayor prevalencia de fragilidad en este grupo de sujetos en comparación con el resto de la población [43-46]. En nuestro estudio, la prevalencia de fragilidad fue menor en comparación con lo publicado por el grupo del SLICC donde el 27% de los pacientes se clasificaron como frágiles e incluso el

20% de los pacientes menores de 30 años fueron clasificados como frágiles [27]. Así mismo, contrasta con la prevalencia publicada por el grupo *Katz* en el 2017 en un estudio realizado en pacientes con LEG utilizando el fenotipo de fragilidad de Fried, donde se reportó que el 20% de las pacientes se clasificaron como frágiles, con un promedio de edad de 48 (± 12) años [46]. Estas diferencias de prevalencia entre estudios pueden ser explicadas por la población incluida en nuestra muestra, ya que, con la finalidad de evidenciar el impacto global del LEG y no el de algunas de las comorbilidades frecuentemente asociadas, se excluyeron a los pacientes con diagnóstico de otras enfermedades crónico-degenerativas (como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica) o de otras enfermedades autoinmunes concomitantes. Es razonable pensar que, si incluyéramos a ese grupo de pacientes, la prevalencia de fragilidad aumentaría. No obstante, la prevalencia de fragilidad en los pacientes con LEG parece ser muy elevada si se compara con la prevalencia estimada de fragilidad entre la población general (alrededor del 2%) en el grupo de edad similar (entre los 30 y 50 años) [48]. Las tasas de fragilidad encontradas en nuestro estudio son similares a las encontradas en individuos con más de 65 años [55]. Siendo la fragilidad el resultado de una compleja etiología multifactorial es difícil atribuir a una sola causa el aumento de su prevalencia en los pacientes con LEG. Sin embargo, la inflamación crónica es probablemente un proceso fisiopatológico clave que contribuye al síndrome de fragilidad directa e indirectamente a través de otros sistemas fisiológicos intermedios, como los sistemas musculoesquelético, endocrino y hematológico [60]. La relación entre inflamación y fragilidad ha sido establecida previamente en la literatura [61]. Existe una asociación directa entre fragilidad y niveles elevados de marcadores de

inflamación como interleucina-6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR) y fibrinógeno [62]. Las citocinas proinflamatorias pueden influir en la fragilidad directamente promoviendo la degradación de proteínas llevando a sarcopenia e indirectamente afectando a importantes vías metabólicas, contribuyendo, por ejemplo, a la resistencia a la insulina [62]. Aunque se necesitan más estudios para conocer la relación de la fragilidad con la inflamación crónica específicamente en pacientes con LEG y así determinar su impacto en el desarrollo de ésta, es una hipótesis potencialmente plausible para explicar el aumento de prevalencia de fragilidad en este grupo de pacientes. Recientemente se han publicado diferentes estudios en los que se reporta que la fragilidad medida con el SLICC-FI se asocia a mayor daño acumulado [28], hospitalizaciones [29], mortalidad [30] y un alto impacto en la calidad de vida. [49] Sabemos pues, que la sexualidad es un componente de alta relevancia en dicha calidad de vida, sin embargo, la asociación entre fragilidad y DS ha sido poco estudiada en la población general. Existen datos en adultos mayores de 60 años en donde se observa que la fragilidad se asocia a disfunción eréctil, deterioro de la FS y peores experiencias en todas las dimensiones de la sexualidad [50-52]. Nuestro estudio es el primero en investigar la asociación entre DS y la presencia de fragilidad tanto en hombres como en mujeres que padecen LEG. Nuestros resultados arrojan que casi la totalidad de los pacientes con LEG clasificados como frágiles presentan DS (95%). El análisis multivariado determinó que la DS y el puntaje de SLEDAI fueron factores de riesgo independientes para presentar fragilidad. Aunque la asociación de fragilidad y DS en la población general ha sido previamente documentada [50], se desconoce cómo es que se interrelacionan y no

había información en LEG. Algunos estudios sugieren que la fragilidad puede afectar a la FS por aumento en enfermedad cardiovascular, así como por aumento en la prevalencia de trastornos de la salud mental [50, 63], ya que tanto la enfermedad cardiovascular como la fragilidad están influidas por la carga acumulada de factores de riesgo que a menudo son compartidos y suelen estar vinculados a la ansiedad y depresión [64, 65, 66]. Del mismo modo, el aumento de la actividad del LEG se ha documentado como predictor significativo para presentar alteración en la esfera sexual [15]. Por otra parte, en lo reportado por la cohorte del SLICC [27] se observó una tendencia a presentar mayor grado de actividad del LEG (medida por SLEDAI) en los pacientes frágiles, sin embargo, ésta no fue estadísticamente significativa. En contraste con este estudio, donde se observó que la actividad de la enfermedad fue un factor de riesgo independiente para presentar fragilidad, esto puede ser explicado por el hecho de que la actividad de la enfermedad es medida a través del puntaje de SLEDAI que considera varios de los elementos tomados en cuenta también durante la evaluación del SLICC-FI. Es importante recalcar que el SLICC-FI sólo se ha estudiado, hasta ahora, en pacientes relativamente jóvenes y con un diagnóstico reciente de LEG, nuestra muestra corresponde también con estas características. Se requieren futuras investigaciones para dilucidar cómo se comporta esta asociación (y el resto de los hallazgos clínicamente relevantes del SLICC-FI) con grupos de pacientes con mayor edad y mayor tiempo de evolución.

Finalmente, nuestro estudio permite aportar más información sobre este tema que cada vez cobra mayor relevancia, así como plantear la necesidad de investigar con

mayor detalle los factores de riesgo asociados a DS y a fragilidad. Debido a que la mayoría de los pacientes con LEG son jóvenes tanto al momento de presentar DS como fragilidad, se dificulta su tamizaje. Nuestros hallazgos evidencian también la necesidad de considerar la DS en las evaluaciones multidimensionales de la fragilidad, ya que puede ayudar a identificar de manera temprana a pacientes que requieran tener un seguimiento con intervenciones dirigidas al mejoramiento de la función sexual impactando positivamente en su calidad de vida.

X. Conclusiones

- La disfunción sexual tiene una alta prevalencia en pacientes jóvenes con Lupus Eritematoso Generalizado
- La presencia de disfunción sexual es un factor de riesgo independiente para presentar fragilidad.
- La identificación de disfunción sexual durante la valoración de fragilidad puede generar intervenciones más completas, ayudando a mejorar la calidad de vida de los pacientes con LEG.

XI. Referencias:

- [1] Jolly M. How does quality of life of patients with systemic lupus erythematosus compare with that of other common chronic illnesses? J Rheumatol. 2005.
- [2] Dalebout GMN, Broadbent E, McQueen F, et al. The impact of illness perceptions on sexual functioning in patients with systemic lupus erythematosus. J Psychosom Res. 2013.
- [3] Curry SL, Levine SB, Corty E, Jones PK, Kurit DM. The impact of systemic

lupus erythematosus on women's sexual functioning. *Journal of Rheumatology*, 1994.

[4] World Health Organization. Sexual and reproductive health beyond 2014: Equality, Quality of care and Accountability: position paper 2014.

[5] A. G. Tristano, "The impact of rheumatic diseases on sexual function," *Rheumatology International* 2009.

[6] Sexual dysfunctions. In: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed, American Psychiatric Association (Ed), 2013.

[7] Jin Z, Yang C, Xiao C, Wang Z, Zhang S, Ren J. Systemic lupus erythematosus and risk of sexual dysfunction: A systematic review and Meta-Analysis. *Lupus* 2021.

[8] Tański W, Dudek K, Tomaszewicz A, Świętoniowska-Lonc N. Sexual Dysfunction and Quality of Life in Patients with Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2022.

[9] Flynn, K.E.; Lin, L.; Bruner, D.W.; Cyranowski, J.M.; Hahn, E.A.; Jeffery, D.D.; Reese, J.B.; Reeve, B.B.; Shelby, R.A.; Weinfurt, K.P. Sexual Satisfaction and the Importance of Sexual Health to Quality of Life Throughout the Life Course of U.S. Adults. *J. Sex. Med.* 2016.

[10] Østensen M. Sexual and reproductive health in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol* 2017.

[11] Østensen M. New insights into sexual functioning and fertility in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004.

[12] Morales MG, Rubio JC, Peralta-Ramirez M, et al. Impaired sexual function in women with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Lupus* 2013.

- [13] Shen B, He Y, Chen H, et al. Body image disturbances have impact on the sexual problems in Chinese systemic lupus erythematosus patients. *J Immunol Res* 2015.
- [14] Tseng JC, Lu LY, Hu JC, et al. The impact of systemic lupus erythematosus on women's sexual functioning. *J Sex Med* 2011.
- [15] Moghadam ZB, Rezaei E, Faezi ST, Zareian A, Ibrahim FM, Ibrahim MM. Prevalence of sexual dysfunction in women with systemic lupus erythematosus and its related factors. *Reumatologia*. 2019
- [16] McElhone K, Abbott J, Gray J, et al. Patient perspective of systemic lupus erythematosus in relation to health-related quality of life concepts. a qualitative study. *Lupus* 2010.
- [17] Shen B, Feng G, Tang W, et al. The quality of life in Chinese patients with systemic lupus erythematosus is associated with disease activity and psychiatric disorders: a path analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2014.
- [18] Yin R, Xu B, Li L, Fu T, Zhang L, Zhang Q, Li X, Shen B. The impact of systemic lupus erythematosus on women's sexual functioning: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017.
- [19] Bachen EA, Chesney MA, Criswell LA. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2009
- [20] Wekking EM. Psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus: an update. *Psychosom Med* 1993.
- [21] Mok CC & Lau CS. Profile of sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000.
- [22] Vilarinho ST, Costallat LT. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-gonadal

axis in males with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1998

[23] Merayo-Chalico J, Campos-Guzmán J, Barrera-Vargas A, et al. Men and sexual function: an overlooked issue in systemic lupus erythematosus. *Lupus Science & Medicine* 2019.

[24] Merayo-Chalico J, Barrera-Vargas A, Morales-Padilla S, Reyna-De La Garza R, Vazquez-Rodríguez R, Sotomayor M, et al. Epidemiologic profile of erectile dysfunction in SLE: a multi-center study in Latin American patients. *J Rheumatol* 2019.

[25] Ho TM, Fernández M. Patient's sexual health: Do we care enough? *J Ren Care* 2006.

[26] Britto MT, Rosenthal SL, Taylor J, Passo MH. Improving rheumatologists' screening for alcohol use and sexual activity. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000.

[27] Legge A, Kirkland S, Rockwood K, Andreou P, Bae SC, Gordon C, Romero-Diaz J, Sanchez-Guerrero J, et al. Construction of a Frailty Index as a Novel Health Measure in Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2020.

[28] Legge A, Kirkland S, Rockwood K, Andreou P, Bae SC, Gordon C, Romero-Diaz J, Sanchez-Guerrero J, et al. Prediction of Damage Accrual in Systemic Lupus Erythematosus Using the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Frailty Index. *Arthritis Rheumatol* 2020.

[29] Legge A, Kirkland S, Rockwood K, Andreou P, Bae SC, Gordon C, Romero-Diaz J, Sanchez-Guerrero J, et al. Prediction of hospitalizations in systemic lupus erythematosus using the Systemic Lupus International Collaborating Clinics Frailty Index (SLICC-FI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020.

[30] Legge A, Kirkland S, Rockwood K, Andreou P, Bae SC, Gordon C, Romero-

Diaz J, Sanchez-Guerrero J, et al. Evaluating the Properties of a Frailty Index and Its Association With Mortality Risk Among Patients With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019.

[31] Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 2002.

[32] Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, Bacon P, Bombardieri S, Hanly J, Hay E, Isenberg D, Jones J, Kalunian K, Maddison P, Nived O, Petri M, Richter M, Sanchez-Guerrero J, Snaith M, Sturfelt G, Symmons D, Zoma A. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1996 .

[33] Lu LJ, Wallace DJ, Ishimori ML, et al. Review: Male systemic lupus erythematosus: a review of sex disparities in this disease. *Lupus* 2010.

[34] Rathi M and Ramachandran R. Sexual and gonadal dysfunction in chronic kidney disease: pathophysiology. *Indian J Endocrinol Metab* 2012.

[35] Seftel AD. Interventions for treating sexual dysfunction in patients with chronic kidney disease. *J Urol* 2011.

[36]. Ward MM and Studenski S. Systemic lupus erythematosus in men: a multivariate analysis of gender differences in clinical manifestations. *J Rheumatol* 1990.

practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)-Panamerican League of Associations of Rheumatology (PA. *Annals of the rheumatic diseases* 2018.

- [38] Boodhoo KD, Liu S, Zuo X. Impact of sex disparities on the clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2016.
- [39] Garcia MA, Marcos JC, Marcos AI, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Arturi A, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 2005.
- [40] Salaffi F, Farah S, Di Carlo M. Frailty syndrome in rheumatoid arthritis and symptomatic osteoarthritis: an emerging concept in rheumatology. *Acta Biomed.* 2020
- [41] Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001.
- [42] Moorhouse P, Rockwood K. Frailty and its quantitative clinical evaluation. *J R Coll Physicians Edinb.* 2012.
- [43] Andrews JS, Trupin L, Yelin EH, Hough CL, Covinsky KE, Katz PP. Frailty and reduced physical function go hand in hand in adults with rheumatoid arthritis: a US observational cohort study. *Clin Rheumatol.* 2017.
- [44] Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, Zeger SL, Fried LP. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006.
- [45] Guler SA, Kwan JM, Winstone TA, Milne KM, Dunne JV, Wilcox PG, Ryerson CJ. Severity and features of frailty in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respir Med.* 2017.

- [46] Katz PP, Andrews J, Yazdany J, Schmajuk G, Trupin L, Yelin E. Is frailty a relevant concept in SLE? *Lupus Sci Med*. 2017.
- [47] Salaffi F, Di Matteo A, Farah S, Di Carlo M. Inflammaging and Frailty in Immune-Mediated Rheumatic Diseases: How to Address and Score the Issue. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022.
- [48] Rockwood K, Song X, Mitnitski A. Changes in relative fitness and frailty across the adult lifespan: evidence from the Canadian National Population Health Survey. *CMAJ*. 2011.
- [49] Keramiotou K, Anagnostou C, Konstantonis G, Fragiadaki K, Kataxaki E, Sfikakis PP, Tektonidou MG. SLICC-Frailty Index is independently associated with impaired physical function, activities of daily living and quality of life measures. *Rheumatology (Oxford)*. 2022.
- [50] Lee DM, Tajar A, Ravindrarajah R, Pye SR, O'Connor DB, Corona G *et al*. Frailty and sexual health in older European men. *J Gerontol A Bio Sci Med Sci*. 2013.
- [51] Li C, Sun J, Zhao H, Dai T. Association between frailty and erectile dysfunction among chinese elderly men. *Biomed Res Int*. 2020.
- [52] Souza Júnior, Edison Vitório de; Santos, Gabriele da Silva; Brito, Suziane de Aguiar; Therrier, Sterline; Siqueira, Lais Reis; Sawada, Namie Okino. Assessment of Sexuality and Frailty in Older Adults Living in Northeast Brazil. *Aquichan* 2022
- [53]. Garonzik-Want JM, Govindan P, Grinnan JW *et al*. Frailty and delayed graft function in kidney transplant recipients. *Arch Surg* 2012.
- [54] Lai J, Feng S, Terrault N *et al*. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplantation* 2014.

- [55]. McAdams-DeMarco M, Law A, King E et al. Frailty and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplantation* 2015.
- [56]. Singer J, Diamond J, Gries C et al. Frailty phenotypes, disability, and outcomes in adult candidates for lung transplantation. *Am J Resp Crit Care Med* 2015.
- [57] Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019.
- [58] Garcia-Portilla, M. P., Saiz, P. A., Fonseca et al. Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short-Form—Spanish Version (CSFQ-14) 2011.
- [59] Bandeen-Roche K, Seplaki CL, et al. Frailty in Older Adults: A Nationally Representative Profile in the United States. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015.
- [60] Chen, X., Mao, G., Leng, S.X. Frailty syndrome: an overview. *Clin. Interv. Aging*. 2014
- [61] Pinar Soysal, Brendon Stubbs, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. 2016.
- [62] Lang, P.O., Michel, J.P., et al. Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology*. 2009.
- [63] Kriston L, Gunzler C, et al. Effect of sexual function on health-related quality of life mediated by depressive symptoms in cardiac rehabilitation: findings of the SPARK project in 493 patients. *J Sex Med*. 2010
- [64] Friedman S. Cardiac disease, anxiety, and sexual functioning. *Am J Cardiol*. 2000
- [65] Mayerl H, Stolz E, Freidl W. Frailty and depression: Reciprocal influences or

common causes?. Soc Sci Med. 2020

[66] Glenn N. Levine et al. Sexual Activity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2012.

XII. Agradecimientos:

Dr. André Fortanell Meza. Pasante de Servicio Social

Dr. Diego San Agustín Morales. Pasante de Servicio Social

Dra. María José Chávez Barajas. Pasante de Servicio Social

Dra. Daniela Marengo Rodríguez. . Pasante de Servicio Social

XIII. Apéndices

Apéndice 1.

Appendix I Spanish Version of the CSFQ-14 for Females

1. Comparado con la vez más placentera de su vida, ¿cuánto disfrute o placer en su vida sexual experimenta ahora?
 - 1 Ningún disfrute o placer
 - 2 Poco disfrute o placer
 - 3 Algo de disfrute o placer
 - 4 Mucho disfrute o placer
 - 5 Muchísimo disfrute o placer
 2. ¿Con qué frecuencia mantiene actividad sexual (coito, masturbación) actualmente?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
 3. ¿Con qué frecuencia desea mantener actividad sexual?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
 4. ¿Con qué frecuencia se entretiene con pensamientos sexuales (pensando en hacer el amor, fantasías sexuales) ahora?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
 5. ¿Disfruta con libros, películas, música o arte con contenido sexual?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
 6. ¿Cuánto placer o disfrute obtiene de pensar y fantasear acerca del sexo?

Ningún disfrute o placer
Poco disfrute o placer
Algo de disfrute o placer
Mucho disfrute o placer
Muchísimo disfrute o placer
 7. ¿Con qué frecuencia se encuentra excitada sexualmente?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
 8. ¿Se excita fácilmente?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (la minoría de las veces)
 - 3 A veces (la mitad de las veces)
 - 4 A menudo (la mayoría de las veces)
 - 5 Siempre
 9. ¿Tiene lubricación vaginal adecuada durante la actividad sexual?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (la minoría de las veces)
 - 3 A veces (la mitad de las veces)
 - 4 A menudo (la mayoría de las veces)
 - 5 Siempre
 10. ¿Con qué frecuencia llega a la excitación y luego pierde el interés?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (la minoría de las veces)
 - 3 A veces (la mitad de las veces)
 - 4 A menudo (la mayoría de las veces)
 - 5 Siempre
 11. ¿Con qué frecuencia tiene un orgasmo?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
 12. ¿Es capaz de alcanzar un orgasmo cuando quiere?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (la minoría de las veces)
 - 3 A veces (la mitad de las veces)
 - 4 A menudo (la mayoría de las veces)
 - 5 Siempre
 13. ¿Cuánto placer o disfrute obtiene en sus orgasmos?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (la minoría de las veces)
 - 3 A veces (la mitad de las veces)
 - 4 A menudo (la mayoría de las veces)
 - 5 Siempre
 14. ¿Con qué frecuencia tiene orgasmo doloroso?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
-

Apéndice 2.

Appendix 2 Spanish Version of the CSFQ-14 for Males

1. Comparado con la vez más placentera de su vida, ¿cuánto disfrute o placer en su vida sexual experimenta ahora?
 - 1 Ningún disfrute o placer
 - 2 Poco disfrute o placer
 - 3 Algo de disfrute o placer
 - 4 Mucho disfrute o placer
 - 5 Muchísimo disfrute o placer
 2. ¿Con qué frecuencia mantiene actividad sexual (coito, masturbación) actualmente?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
 3. ¿Con qué frecuencia desea mantener actividad sexual?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
 4. ¿Con qué frecuencia se entretiene con pensamientos sexuales (pensando en hacer el amor, fantasías sexuales) ahora?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
 5. ¿Disfruta con libros, películas, música o arte con contenido sexual?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
 6. ¿Cuánto placer o disfrute obtiene de pensar y fantasear acerca del sexo?
 - 1 Ningún disfrute o placer
 - 2 Poco disfrute o placer
 - 3 Algo de disfrute o placer
 - 4 Mucho disfrute o placer
 - 5 Muchísimo disfrute o placer
 7. ¿Con qué frecuencia tiene una erección?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
 8. ¿Alcanza una erección fácilmente?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (la minoría de las veces)
 - 3 A veces (la mitad de las veces)
 - 4 A menudo (la mayoría de las veces)
 - 5 Siempre
 9. ¿Es capaz de mantener una erección?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (la minoría de las veces)
 - 3 A veces (la mitad de las veces)
 - 4 A menudo (la mayoría de las veces)
 - 5 Siempre
 10. ¿Con qué frecuencia experimenta erecciones dolorosas y prolongadas?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (la minoría de las veces)
 - 3 A veces (la mitad de las veces)
 - 4 A menudo (la mayoría de las veces)
 - 5 Siempre
 11. ¿Con qué frecuencia tiene una eyaculación?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
 12. ¿Es capaz de eyacular cuando quiere?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (la minoría de las veces)
 - 3 A veces (la mitad de las veces)
 - 4 A menudo (la mayoría de las veces)
 - 5 Siempre
 13. ¿Cuánto placer o disfrute obtiene en sus orgasmos?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (la minoría de las veces)
 - 3 A veces (la mitad de las veces)
 - 4 A menudo (la mayoría de las veces)
 - 5 Siempre
 14. ¿Con qué frecuencia tiene orgasmo doloroso?
 - 1 Nunca
 - 2 Rara vez (menos de 1 vez al mes)
 - 3 A veces (1 vez al mes pero menos de 2 veces/semana)
 - 4 A menudo (2 veces/semana o más)
 - 5 Diariamente
-

Apéndice 3.

Table 3. Systemic Lupus International Collaborating Clinics Frailty Index (SLICC-FI) health deficits,

Health Deficit	Scoring System
Diabetes	No = 0; Yes = 1
Malignancy	No = 0; Yes = 1
Coronary artery disease	No = 0; Yes = 1
Congestive heart failure	No = 0; Yes = 1
Peripheral vascular disease	No = 0; Yes = 1
Cerebrovascular disease	No = 0; Yes = 1
Chronic kidney disease	None = 0; Stage 1 = 0.2; Stage 2 = 0.4; Stage 3 = 0.6; Stage 4 = 0.8; Stage 5 = 1
Deforming or erosive arthritis	No = 0; Yes = 1
Venous thromboembolism	No = 0; Yes = 1
Pulmonary disease	No = 0; Yes = 1
Gastrointestinal disease	No = 0; Yes = 1
Osteoporosis / Avascular necrosis	No = 0; Yes = 1
Ocular manifestations related to SLE	No = 0; Yes = 1
SLE myocarditis/endocarditis	No = 0; Yes = 1
Cognitive impairment	No = 0; Yes = 1
Seizures & seizure disorders	No = 0; Yes = 1
Altered mental status	No = 0; Yes = 1
Neuropathy	No = 0; Yes = 1
Other neuropsychiatric manifestations	No = 0; Yes = 1
Active nephritis	No = 0; Yes = 1
Active nephrotic syndrome	No = 0; Yes = 1
Active serositis	No = 0; Yes = 1
Active inflammatory arthritis	No = 0; Yes = 1
Active inflammatory rash	No = 0; Yes = 1
Active mucosal ulcers	No = 0; Yes = 1
Alopecia	No = 0; Yes (acute) = 0.5; Yes (chronic) = 1
Active vasculitis	No = 0; Yes = 1
Hematologic disorder	No = 0; Yes = 1
Immunologic disorder	No = 0; Yes = 1
Complement levels	Normal/high = 0; Low & negative dsDNA = 0.5; Low & positive dsDNA = 1
Sjogren's syndrome	No = 0; Yes = 1
Hypothyroidism	No = 0; Yes = 1
Hypertension	No = 0; Yes = 1
Body mass index (BMI)	BMI 18.5 – 24.9 kg/m ² = 0; BMI 25 – 29.9 kg/m ² = 0.5; BMI ≥ 30 kg/m ² = 1
Mood disorder	No = 0; Yes = 1
Anxiety disorder	No = 0; Yes = 1
Headache disorder	No = 0; Yes = 1
Self-rated health	Excellent = 0; Very good = 0.25; Good = 0.5; Fair = 0.75; Poor = 1
Self-reported deterioration in health	Better or same = 0; Somewhat worse = 0.5; Much worse = 1
Vigorous activities	Not limited at all = 0; Somewhat limited = 0.5; Limited a lot = 1
Moderate activities	Not limited at all = 0; Somewhat limited = 0.5; Limited a lot = 1
Lifting/carrying groceries	Not limited at all = 0; Somewhat limited = 0.5; Limited a lot = 1
Climbing stairs	Not limited at all = 0; Somewhat limited = 0.5; Limited a lot = 1
Bending, kneeling, or stooping	Not limited at all = 0; Somewhat limited = 0.5; Limited a lot = 1
Walking 100 metres	Not limited at all = 0; Somewhat limited = 0.5; Limited a lot = 1
Bathing or dressing	Not limited at all = 0; Somewhat limited = 0.5; Limited a lot = 1
Self-rated fatigue	None = 0; A little = 0.2; Some = 0.4; Moderate = 0.6; Most = 0.8; Always = 1
Self-rated pain	None = 0; Very mild = 0.2; Mild = 0.4; Moderate = 0.6; Severe = 0.8; Very severe = 1