



## Artículo de Revisión

# Lupus Eritematoso Sistémico y Fatiga

## Systemic Lupus Erythematosus and Fatigue

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.153.1665>

Claudia Elera-Fitzcarrald<sup>1,2,a</sup>, Manuel F. Ugarte-Gil<sup>1,3,a</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune inflamatoria crónica que tiene como uno de sus síntomas más frecuentes la fatiga. La etiología de ésta es multifactorial, existen factores relacionados a la propia enfermedad, estilos de vida, comorbilidades y tratamiento que están asociados. Asimismo, se cuenta con diversos factores para poder medirla, siendo los instrumentos más utilizados: Escala Análoga Visual (EVA), "Krupp Fatigue Severity Scale" (FSS) y el "Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue" (FACIT-Fatigue). El impacto de la fatiga en el paciente con LES es importante ya que repercute en su calidad de vida.

**Palabras Clave:** Fatiga; Lupus Eritematoso Sistémico; Calidad de Vida (Fuente: DeCS-BIREME).

### ABSTRACT

**Background:** Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune being fatigue one of its more frequent symptoms. The etiology of this is multifactorial, there are factors related to the disease itself, lifestyles, comorbidities and treatment that are associated. Also, there are several factors to measure it, being the most used instruments: Visual Analog Scale (VAS), "Krupp Fatigue Severity Scale" (FSS) and the "Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue" (FACIT-Fatigue). The impact of fatigue on the SLE patient is important because it affects the patient's quality of life.

**Keywords:** Fatigue, Systemic Lupus Erythematosus, Health Related Quality of Life. (Source: DeCS-BIREME).

### FILIACIÓN

1. Servicio de Reumatología. Hospital Guillermo Almenara Irigoyen. EsSalud. Lima. Perú.
2. Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Ica, Perú.
3. Facultad de Medicina Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.
  - a. Médico Reumatólogo.

### ORCID

1. Claudia Elera-Fitzcarrald / [0000-0001-7271-2523](https://orcid.org/0000-0001-7271-2523)
2. Manuel F. Ugarte-Gil / [0000-0003-1728-1999](https://orcid.org/0000-0003-1728-1999)

### CORRESPONDENCIA

Claudia Elera-Fitzcarrald  
Dirección: Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista, Ica, Perú. Carr. Panamericana Sur 2, Ica 1104. Perú.

### EMAIL

[claudia.eler@upsjb.edu.pe](mailto:claudia.eler@upsjb.edu.pe)

### CONFLICTOS DE INTERÉS

Los revisores de este manuscrito no tienen ninguna relación financiera o de otro tipo que revelar.

### FINANCIAMIENTO

Los autores no tienen participación financiera con ninguna organización o entidad con un interés financiero o conflicto financiero con el tema o los materiales tratados en el manuscrito.

### CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

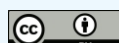
Todos los autores participaron en la redacción o revisión de este artículo de manera crítica en busca de contenido intelectual importante, y todos los autores aprobaron la versión final que se publicará.

### REVISIÓN DE PARES

Recibido: 02/09/2022  
Aceptado: 11/09/2022

### COMO CITAR

Elera-Fitzcarrald C, Ugarte-Gil M. Lupus Eritematoso Sistémico y Fatiga. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 8 de octubre de 2022 [citado 22 de marzo de 2023];15(3). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2022.153.1665](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.153.1665)



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.  
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109  
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731  
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa  
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

## INTRODUCCIÓN

La fatiga se ha descrito como la dificultad para iniciar o mantener actividades voluntarias<sup>(1)</sup>. La fatiga difiere en función de si el individuo está sano o no<sup>(2,3)</sup>. En los individuos sanos, la fatiga es una reacción fisiológica predecible y transitoria a una actividad intensa y prolongada que disminuye significativamente con el descanso<sup>(3)</sup>. En cambio, los individuos con enfermedades describen la fatiga como una sensación abrumadora de cansancio en reposo, agotamiento con la actividad y falta de energía que les impide realizar sus tareas diarias<sup>(2)</sup>.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune e inflamatoria con afectación multiorgánica<sup>(4)</sup>, pese a que en las últimas décadas han habido grandes avances diagnósticos y terapéuticos que han incrementado la esperanza de vida<sup>(5)</sup>, nuevas comorbilidades se han hallado asociados a la enfermedad o al tratamiento recibido, siendo la fatiga una de las principales molestias reportadas por los pacientes<sup>(6)</sup>. Entre el 53 y el 80% de pacientes con LES han identificado a la fatiga como el síntoma principal<sup>(7)</sup>. Otros autores como Cleanthous indican que afecta hasta en un 90% a los individuos con esta enfermedad<sup>(8)</sup> y se asocia a una pobre calidad de vida<sup>(9)</sup>.

En una encuesta realizada en 2020 en la que se analizaba la carga del LES desde la perspectiva de los pacientes en los países europeos, la fatiga se describió como el síntoma más común (que afectaba al 85,3% de los 4,375 encuestados) y el más molesto, lo que coincide con estudios anteriores. La fatiga se describe como intensidad severa en más de un tercio de los pacientes con LES<sup>(10)</sup>.

Está influenciada por la edad, sexo, estado físico y mental, condiciones psicológicas, tipo de personalidad, experiencia de vida y estado de salud de un individuo<sup>(11)</sup>.

### Definición de fatiga

La fatiga puede ser definida como la sensación de cansancio, falta de energía y agotamiento recurrente<sup>(12)</sup>. Además, la fatiga no sólo es un síntoma sino también una dimensión mensurable y cuantificable, también conocida como fatigabilidad<sup>(11)</sup>.

### Modelo conceptual de fatiga

Cleanthouse et al desarrolló un modelo conceptual que reveló tres dominios generales de la experiencia de los síntomas de fatiga. Dos de estos dominios, la fatiga física y la fatiga mental y cognitiva, los cuales se asociaron a la expresión de síntomas corporales y psicológicos. Además, del tercer dominio, la susceptibilidad a la fatiga, que abarca el grado de "fatigabilidad" de los pacientes en relación con las manifestaciones físicas y mentales/cognitivas, es decir, la facilidad con la que se producía la fatiga física y mental/cognitiva y la facilidad con la que se aliviaban estas manifestaciones<sup>(13)</sup>.

### Clasificación de fatiga

Se puede clasificar como fisiológica o patológica<sup>(2)</sup>. Por ejemplo, un individuo sano al correr experimenta fatiga, sin embargo, el mismo individuo corriendo con una enfermedad infecciosa percibe aún más fatiga<sup>(3)</sup>.

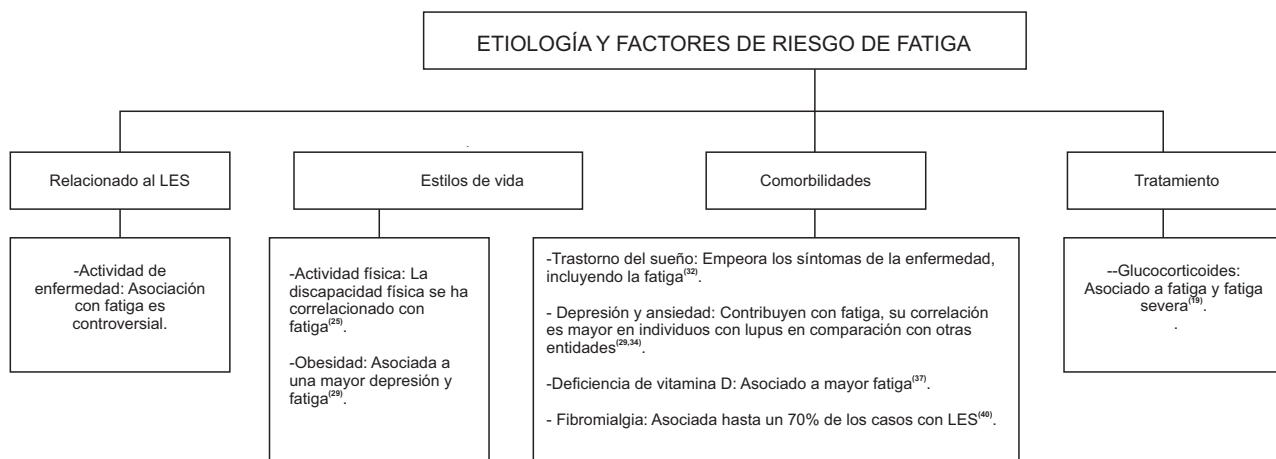
Asimismo, puede ser clasificada en aguda y crónica (> 6 meses) y como una condición aislada o asociada a uno o más síntomas<sup>(1)</sup>.

### Fisiopatología

Existe una hipótesis que sugiere que moléculas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquina 6 (IL-6) y proteína C reactiva (PCR), contribuyen con los síntomas de fatiga, sin embargo la evidencia no es consistente<sup>(14)</sup>. Estudios en modelos de ratones demostraron que niveles altos de IL-1 e IL-6 inducen fatiga e hipersomnia, los cuales se pueden resolver con la administración de antiinflamatorios<sup>(15-17)</sup>. Por el contrario, en estudios de humanos, la velocidad de sedimentación globular (VSG) se ha correlacionado pobremente con fatiga y, en cuanto a la evidencia con PCR, ésta es mixta<sup>(18-20)</sup>, por lo que no necesariamente sería un manifestación de un cuadro inflamatorio.

### Factores de riesgo de fatiga

Las causas de fatiga en lupus son desconocidas, diversos factores se han visto implicados, por ejemplo: aquellos relacionados al LES, sociodemográficas, estilo de vida, comorbilidades y tratamiento (Figura 1)<sup>(21)</sup>.



**Figura 1.**  
Etiología y Factores de Riesgo de Fatiga en Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico

**Relacionados al LES:**

- **Actividad de enfermedad.** Es controversial su asociación con fatiga. Wang et al determinó que la fatiga en pacientes con LES no se correlaciona a actividad de enfermedad<sup>(22)</sup>. Los hallazgos de Azizoddin et al concuerdan en que no hay asociación. Por el contrario, los resultados del estudio de Wysenbeek et al sugieren que la fatiga es un signo de actividad de enfermedad<sup>(24)</sup>. Del mismo modo, Zonana-Nacach<sup>(25)</sup> y Arnaud<sup>(26)</sup> encuentran que la percepción de la severidad de fatiga está relacionado a la actividad. Adicionalmente, los brotes severos de enfermedad predijeron incremento de la fatiga, incluso después de ajustar a potenciales confusores<sup>(27)</sup>, de forma similar, lograr actividad baja y remisión se asoció a menor fatiga<sup>(28,29)</sup>. Adicionalmente, la fatiga puede ser considerada como un síntoma de actividad en algunos índices como el Mex-SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)<sup>(30)</sup>, el SLAM-R (SLE Activity Measure R)<sup>(31)</sup> y el ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement)<sup>(32)</sup>, pero no en el SLEDAI<sup>(33)</sup> ni el BILAG (British Isles Lupus Assessment Group)<sup>(34)</sup> que son algunos de los índices más frecuentemente usados.
- **Daño:** La asociación entre daño y fatiga es controversial, pero hay algunos compromisos (como la enfermedad renal crónica) que se han asociado con mayor nivel de fatiga en población general (35), por lo que también podrían impactar a los pacientes con LES.

**Sociodemográficas**

- Una mayor edad se asoció con mayor nivel de fatiga en la Cohorte de Lupus de Almenara<sup>(36,37)</sup> y en la cohorte LUMINA (Lupus in Minorities, Nature vs Nurture)<sup>(25)</sup>. De forma similar, un mejor nivel socioeconómico se asoció a un menor nivel de fatiga<sup>(36)</sup>, la falta de seguro médico se asoció con un mayor nivel de fatiga<sup>(25)</sup>. La sensación de impotencia o los comportamientos anormales relacionados a la enfermedad también se asoció con mayor nivel de fatiga<sup>(25)</sup>.

**Estilos de vida**

- **Actividad física.** Tench et al halló que los pacientes con LES estaban menos en forma, con niveles reducidos de aptitud aeróbica y capacidad para el ejercicio, incluyendo la reducción de la fuerza muscular, la reducción de la función pulmonar en reposo, la depresión, la mala calidad del sueño y la incapacidad funcional. Esta discapacidad física se correlacionó con un aumento de los niveles de fatiga por medio de un modelo de regresión lineal. Los pacientes que describieron más estrés y fatiga también informaron menos actividad física<sup>(38)</sup>.
- **Obesidad.** La prevalencia de la obesidad en LES está entre el 28 y el 50%<sup>(39,40)</sup>. Se han observado asociaciones entre la obesidad y la fibromialgia, la capacidad funcional basada en la dificultad para realizar actividades de la vida diaria y los marcadores inflamatorios. Los datos de LUMINA, un estudio de cohorte multiétnico de LES, mostraron que el 28% de los pacientes eran obesos, con un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> o más, y que esto se asociaba con mayor depresión y fatiga<sup>(41)</sup>.

**Comorbilidades**

- **Trastorno del sueño.** El disturbio del sueño en pacientes con LES es común y su prevalencia es alta, hasta un 91,5%<sup>(42,43)</sup>. En las enfermedades inflamatorias crónicas como el LES, se cree que los trastornos del sueño y la vigilia empeoran los síntomas de la enfermedad, incluida la fatiga, y reducen la calidad de vida del paciente<sup>(44)</sup>.
- **Depresión y ansiedad.** La prevalencia de ansiedad y depresión es del 24 y 28%, respectivamente<sup>(45)</sup>. La depresión se asocia a fatiga en diversos estudios<sup>(26,46-48)</sup>. La correlación entre fatiga y depresión ha sido mayor en los individuos con lupus que en otras patologías<sup>(41,46)</sup>. También, se ha observado que la ansiedad es uno de los principales factores que contribuyen con la fatiga<sup>(26,46)</sup>.
- **Deficiencia de vitamina D.** El déficit de vitamina D (niveles séricos de 25-hidroxivitamina D < 10 ng/ml) en pacientes con LES está asociado a mayor fatiga de acuerdo a la escala análoga visual (EVA) con un score promedio de 5,32 comparado con 4,03 en pacientes sin LES con deficiencia de esta vitamina<sup>(49)</sup>. Por otro lado, pacientes con LES que han recibido suplementación con Vitamina D han mostrado mejoría de la fatiga cuantificada por EVA<sup>(50)</sup>.
- Fibromialgia constituye una de las comorbilidades que contribuye con la fatiga en pacientes con LES<sup>(51)</sup>, puede estar asociada hasta en un 70%<sup>(52)</sup>.
- Adicionalmente deben descartarse la presencia de otras comorbilidades que puedan asociarse con mayor fatiga, como pro ejemplo la anemia, enfermedad tiroidea, insuficiencia adrenal, infecciones crónicas, embarazo, algunas medicaciones, entre otras causas<sup>(53)</sup>.

**Tratamiento.** El tratamiento con glucocorticoides está asociado con fatiga y fatiga severa<sup>(26)</sup>.

**Escalas para medir fatiga**

Medir la fatiga constituye un reto, por lo que existen diversos instrumentos. Se han llegado a identificar hasta 71 herramientas para medirla<sup>(54)</sup>.

Barbacki et al halló que para medir la fatiga en LES, 3 fueron los instrumentos más utilizados en los estudios del 2008 al 2017: Escala Análoga Visual (EVA), Krupp Fatigue Severity Scale (FSS) y el Functional Assessment Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue<sup>(55)</sup>.

EVA es un sistema de evaluación que cuenta con una línea horizontal de 100 mm de longitud, anclada por descriptores de palabras en cada extremo. El paciente marca en la línea el punto que siente que representa su percepción de su estado actual. La puntuación se determina midiendo en milímetros desde el extremo izquierdo de la línea hasta el punto que marca el paciente<sup>(56)</sup>.

El FSS es una escala de 9 ítems, en los que se miden la severidad de los síntomas de la fatiga, con una puntuación del 1 al 7, que refleje la condición del paciente durante la última semana, donde 1 (el valor mínimo) indica encontrarse en desacuerdo en su máximo nivel y 7 acuerdo en su máximo grado<sup>(46)</sup>.

FACIT-Fatigue es un cuestionario de 13 aspectos reportados por el paciente que evalúa la fatiga física y mental autoreportada y sus efectos sobre la vida diaria y su

funcionalidad<sup>(57,58)</sup>. Determina el impacto de la fatiga en los últimos 7 días. El cuestionario evalúa fatiga física (ejemplo: “me siento cansado”), fatiga funcional (ejemplo: “problemas en terminar las cosas”), fatiga emocional (ejemplo: “Estoy frustrado al estar muy cansado para realizar actividades que quiero hacer”) y consecuencias sociales de la fatiga (ejemplo: “Limita la actividad social”)<sup>(59)</sup>. Las respuestas de los individuos están en una escala que van de 0 (en absoluto) a 4 (mucho). Las puntuaciones finales son la suma de las respuestas y van de 0 a 52; las puntuaciones más altas indican menos fatiga<sup>(58)</sup>.

También, se puede utilizar la escala de calificación numérica (NRS) de la fatiga que tiene como objetivo medir de forma unidimensional la fatiga de manera que capta la intensidad o la gravedad de ésta. La NRS de fatiga suele comprender 11 puntos con anclajes de 0 (nada) y 10 (mucho)<sup>(60)</sup>.

### Impacto de la fatiga

La fatiga tiene varios posibles impactos en pacientes con LES, dentro de ellos, altera la función física, disminuyendo la calidad de vida<sup>(61)</sup>.

En una revisión sistemática se encontró que la fatiga se asoció con pérdida de trabajo y menor productividad laboral en pacientes con LES<sup>(62)</sup>. Hallazgos similares se reportaron en la Cohorte de Lupus de Almenara, donde un mayor nivel de fatiga se asoció con un mayor presenteísmo, absentismo y menor productividad laboral<sup>(63)</sup>. Adicionalmente, la capacidad de realizar actividades de vida diaria (excluyendo el trabajo) también se encuentra disminuida en los pacientes con fatiga<sup>(64)</sup>. Además, se ha descrito que tiene impacto sobre los múltiples aspectos de la vida del paciente: emocional, cognitivo, trabajo, actividades de la vida diaria, así como recreativas, sociales y familiares<sup>(65)</sup>.

### Tratamiento

El apoyo psicológico y educacional han sido reportados como instrumentos que mejoran el soporte social entre pacientes y familiares, la autoeficacia y disminuyen los niveles de fatiga<sup>(66)</sup>. Los programas de ejercicios en casa también son una opción viable que mejora la actividad física, reduce fatiga, peso corporal, circunferencia abdominal, ansiedad y la intensidad del dolor<sup>(67)</sup>. Además, en un estudio aleatorizado de 60 pacientes con LES se reportó que la administración de dehidroepiandrosterona mejora la fatiga<sup>(68)</sup>. Por otro lado, se ha observado que Belimumab, inhibidor del BlyS (factor activador de linfocitos B), en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, mejoró la fatiga a la semana 52 y 76 en comparación con placebo<sup>(69)</sup>.

### Conclusión

La fatiga es una molestia frecuente en pacientes con LES, que no necesariamente se encuentra relacionada con la actividad de enfermedad, pero que sí afecta la calidad de vida y la productividad laboral, por lo que requiere ser evaluada y manejada oportunamente de forma multidisciplinaria, estimulando las estrategias de apoyo social y educacional así como la actividad física.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tanaka M, Watanabe Y. Supraspinal regulation of physical fatigue. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012;36(1):727-34. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.10.004

2. Davis MP, Walsh D. Mechanisms of fatigue. *J Support Oncol* [Internet]. 2010 [Cited on 2022 Jul 20];8(4):164-74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20822034/>
3. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: Proposal for a unified taxonomy. *Neurology.* 2013;80(4):409-16. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f07be
4. Fava A, Petri M. SLE: Diagnosis and clinical management. *Physiol Behav.* 2020;176(3):139-48. doi: 10.1016/j.jaut.2018.11.001.
5. Urowitz MB, Gladman DD, Tom BDM, Ibañez D, Farewell VT. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2008;35(11):2152-8. doi: 10.3899/jrheum.080214
6. Moses N, Wiggers J, Nicholas C, Cockburn J. Prevalence and correlates of perceived unmet needs of people with systemic lupus erythematosus. *Patient Educ Couns.* 2005;57(1):30-8. doi: 10.1016/j.pec.2004.03.015
7. Ahn GE, Ramsey-Goldman R. Fatigue in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumatol.* 2012;7(2):217-27. doi: 10.2217/IJR.12.4
8. Cleanthous S, Tyagi M, Isenberg DA, Newman SP. What do we know about self-reported fatigue in systemic lupus erythematosus? *Lupus.* 2012;21(5):465-76. doi: 10.1177/0961203312436863
9. Zhu TY, Tam LS, Li EK. Cost-of-illness studies in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Arthritis Care Res.* 2011;63(5):751-60. doi: 10.1002/acr.20410
10. Cornet A, Andersen J, Myllys K, Edwards A, Arnaud L. Living with systemic lupus erythematosus in 2020: A European patient survey. *Lupus Sci Med.* 2021;8(1). doi: 10.1136/lupus-2020-000469
11. Finsterer J, Mahjoub SZ. Fatigue in Healthy and Diseased Individuals. *Am J Hosp Palliat Med.* 2014;31(5):562-75. doi: 10.1177/1049909113494748
12. Omdal R, Mellgren SI, Koldingsnes W, Jacobsen EA, Husby G. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: Lack of associations to serum cytokines, antiphospholipid antibodies, or other disease characteristics. *J Rheumatol* [Internet]. 2002 [Cited on 2022 Jul 15]; 29(3):482-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11908560/>
13. Cleanthous S, Strzok S, Haier B, Cano S, Morel T. The Patient Experience of Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus: A Conceptual Model. *Rheumatol Ther* [Internet]. 2022;9(1):95-108. doi: 10.1007/s40744-021-00374-0
14. Katz P. Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(5). doi: 10.1007/s11926-017-0649-5
15. Norden DM, Bicer S, Clark Y, Jing R, Henry CJ, Wold LE, et al. Tumor growth increases neuroinflammation, fatigue and depressive-like behavior prior to alterations in muscle function. *Brain Behav Immun.* 2015;43. doi: 10.1016/j.bbi.2014.07.013
16. Bluthé RM, Beaudu C, Kelley KW, Dantzer R. Differential effects of IL-1ra on sickness behavior and weight loss induced by IL-1 in rats. *Brain Res.* 1995;677(1). doi: 10.1016/0006-8993(95)00194-u
17. Louati K, Berenbaum F. Fatigue in chronic inflammation - a link to pain pathways. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:254. doi: 10.1186/s13075-015-0784-1
18. Bergman MJ, Shahouri SS, Shaver TS, Anderson JD, Weidensaul DN, Busch RE, et al. Is fatigue an inflammatory variable in rheumatoid arthritis (RA)? Analyses of fatigue in RA, osteoarthritis, and fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2009;36(12). doi: 10.3899/jrheum.090561
19. Groth Madsen S, Danneskiold-Samsøe B, Stockmarr A, Bartels EM. Correlations between fatigue and disease duration, disease activity, and pain in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Vol. 45, Scandinavian Journal of Rheumatology.* 2016;45(4):255-61. doi: 10.3109/03009742.2015.1095943
20. Van Steenberg HW, Tsonaka R, Huizinga TWJ, Boonen A, Van Der Helm-Van Mil AHM. Fatigue in rheumatoid arthritis; A persistent problem: A large longitudinal study. *RMD Open.* 2015;1(1). doi: 10.1136/rmdopen-2014-000041
21. Tench CM, McCurdie I, White PD, D’Cruz DP. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2000;39(11). doi: 10.1093/rheumatology/39.11.1249
22. Wang B, Gladman DD, Urowitz MB. Fatigue in lupus is not correlated with disease activity. *J Rheumatol* [Internet]. 1998 [Cited on 2022 Jul 25]; 25(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9598886/>
23. Azizoddin DR, Gandhi N, Weinberg S, Sengupta M, Nicassio PM, Jolly



- M. Fatigue in systemic lupus: the role of disease activity and its correlates. *Lupus*. 2019;28(2). doi: 10.1177/0961203318817826
24. Wysesbeek AJ, Leibovici L, Weinberger A, Guedj D. Fatigue in systemic lupus erythematosus. Prevalence and relation to disease expression. *Rheumatology*. 1993;32(7). doi: 10.1093/rheumatology/32.7.633
  25. Zonana-Nacach A, Roseman JM, McGwin G, Friedman AW, Baethge BA, Reveille JD, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. VI: Factors associated with fatigue within 5 years of criteria diagnosis. *Lupus*. 2000;9(2). doi: 10.1191/096120300678828046
  26. Arnaud L, Gavand PE, Voll R, Schwarting A, Maurier F, Blaison G, et al. Predictors of fatigue and severe fatigue in a large international cohort of patients with systemic lupus erythematosus and a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(6):987-996. doi: 10.1093/rheumatology/key398
  27. Ugarte-Gil MF, Gamboa-Cardenas RV, Reátegui-Sokolova C, Pimentel-Quiroz VR, Medina M, Elera-Fitzcarrald C, et al. Severe flares are associated with a poorer health-related quality of life (HRQoL) in patients with SLE: data from the Almenara Lupus Cohort. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1). doi: 10.1002/acr.24009
  28. Ugarte-Gil MF, Gamboa-Cardenas RV, Reátegui-Sokolova C, Medina-Chinchón M, Zevallos F, Elera-Fitzcarrald C, et al. Better Health-Related Quality of Life in Systemic Lupus Erythematosus Predicted by Low Disease Activity State/Remission: Data From the Peruvian Almenara Lupus Cohort. *Arthritis Care Res*. 2020;72(8). doi: 10.1002/acr.24009
  29. Emamikia S, Oon S, Gomez A, Lindblom J, Borg A, Enman Y, et al. Impact of remission and low disease activity on health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;keac185. doi: 10.1093/rheumatology/keac185
  30. Guzman J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol [Internet]*. 1992 [Cited on 2022 Jul 29];19(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1464867/>
  31. Bae SC, Koh HK, Chang DK, Kim MH, Park JK, Kim SY. Reliability and validity of systemic lupus activity measure-revised (SLAM-R) for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(6). doi: 10.1191/096120301678646146
  32. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA, Smolen JS, Snaith ML, Sciuto M, et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: Report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease activity and their use in the development of an activity score. In: *Clinical and Experimental Rheumatology [Internet]*. 1992 [Cited on 2022 Jul 29]. 1992;10(5):541-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1458710/>
  33. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1996;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303
  34. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2005;44(7).doi: 10.1093/rheumatology/keh624
  35. Gregg LP, Jain N, Carmody T, Minhajuddin AT, Rush AJ, Trivedi MH, et al. Fatigue in nondialysis chronic kidney disease: Correlates and association with kidney outcomes. *Am J Nephrol*. 2019;50(1). doi: 10.1159/000500668
  36. Elera-Fitzcarrald C, Alva M, Gamboa-Cardenas R, Mora-Trujillo CS, Zevallos F, García-Poma A, et al. Factors associated with health-related quality of life in Peruvian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2018;27(6). doi: 10.1177/0961203317751062
  37. Elera-Fitzcarrald C, Reátegui-Sokolova C, Gamboa-Cardenas R V., Medina M, Zevallos F, Pimentel-Quiroz VR, et al. Age at diagnosis and health-related quality of life are associated with fatigue in systemic lupus erythematosus patients: Data from the Almenara Lupus Cohort. *Lupus*. 2020;29(12). doi: 10.1177/0961203320947472
  38. Mancuso CA, Perna M, Sargent AB, Salmon JE. Perceptions and measurements of physical activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(3). doi: 10.1177/0961203310383737
  39. Katz P, Gregorich S, Yazdany J, Trupin L, Julian L, Yelin E, et al. Obesity and its measurement in a community-based sample of women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2011;63(2).
  40. Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus*. 2000;9(3):170-5. doi: 10.1191/096120300678828226
  41. Chaiamnuay S, Bertoli AM, Fernández M, Apte M, Vilá LM, Reveille JD, et al. The impact of increased body mass index on systemic lupus erythematosus: Data from LUMINA, a multiethnic cohort. *J Clin Rheumatol*. 2007;13(3). doi: 10.1097/RHU.0b013e3180645865
  42. Chandrasekhara PKS, Jayachandran NV, Rajasekhar L, Thomas J, Narsimulu G. The prevalence and associations of sleep disturbances in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2009;19(4). doi: 10.1007/s10165-009-0185-x
  43. Greenwood KM, Lederman L, Lindner HD. Self-reported sleep in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2008;27(9). doi: 10.1007/s10067-008-0884-2
  44. Ranjbaran Z, Keefer L, Stepanski E, Farhadi A, Keshavarzian A. The relevance of sleep abnormalities to chronic inflammatory conditions. Vol. 56, *Inflammation Research*. Inflamm Res. 2007;56(2):51-7. doi: 10.1007/s00011-006-6067-1
  45. Brey RL, Holliday SL, Saklad AR, Navarrete MG, Hermsillo-Romo D, Stallworth CL, et al. Neuropsychiatric syndromes in lupus: Prevalence using standardized definitions. *Neurology*. 2002;58(8). doi: 10.1212/wnl.58.8.1214
  46. Krupp LB, LaRocca NG, Muir J, Steinberg AD. A study of fatigue in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol [Internet]*. 1990 [Cited on 2022 Jul 13];17(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2273484/>
  47. Omdal R, Waterloo K, Koldingsnes W, Husby G, Mellgren SI. Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: The psychosocial aspects. *J Rheumatol [Internet]*. 2003 [Cited on 2022 Jul 13];30(2). Available from: <https://www.jrheum.org/content/30/2/283.long>
  48. Wang C, Mayo NE, Fortin PR. The relationship between health related quality of life and disease activity and damage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol [Internet]*. 2001 [Cited on 2022 Jul 13];28(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11296953/>
  49. Ruiz-irastorza G, Egurbide M V., Olivares N, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: Prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology*. 2008;47(6). doi: 10.1093/rheumatology/ken121
  50. Ruiz-irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide MV, Aguirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res*. 2010;62(8). doi: 10.1002/acr.20186
  51. Jump RL, Robinson ME, Armstrong AE, Barnes E V., Kilbourn KM, Richards HB. Fatigue in systemic lupus erythematosus: Contributions of disease activity, pain, depression, and perceived social support. *J Rheumatol [Internet]*. 2005 [Cited on 2022 Jul 13];32(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16142863/>
  52. Iaboni A, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB, Moldofsky H. Fatigue in systemic lupus erythematosus: Contributions of disordered sleep, sleepiness, and depression. *J Rheumatol [Internet]*. 2006 [Cited on 2022 Jul 13];33(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17143980/>
  53. Kawka L, Schlenker A, Mertz P, Martin T, Arnaud L. Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus: An Update on Its Impact, Determinants and Therapeutic Management. *J. Clin. Med*. 2021;10(17):3996. doi:10.3390/jcm10173996
  54. Hjollund NH, Andersen JH, Bech P. Assessment of fatigue in chronic disease: A bibliographic study of fatigue measurement scales. Vol. 5, *Health and Quality of Life Outcomes*. 2007. doi:10.1186/1477-7525-5-12
  55. Barbacki A, Petri M, Avina-Zubieta A, Alarcon GS, Bernatsky S. Fatigue measurements in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2019;46(11). doi: 10.3899/jrheum.180831
  56. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health*. 1990;13(4). doi: 10.1002/nur.4770130405
  57. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol [Internet]*. 2005 [Cited on 2022 Jul 13];32(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15868614/>
  58. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring

- fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13(2). doi: 10.1016/s0885-3924(96)00274-6
59. Kosinski M, Gajria K, Fernandes AW, Cella D. Qualitative validation of the FACIT-Fatigue scale in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2013;22(5). doi: 10.1177/0961203313476360
  60. Elera-Fitzcarrald C, Rocha J, Burgos PI, Ugarte-Gil MF, Petri M, Alarcón GS. Measures of Fatigue in Patients With Rheumatic Diseases: A Critical Review. *Arthritis Care Res.* 2020;72(S10). doi: 10.1002/acr.24246
  61. Elefante E, Tani C, Stagnaro C, Ferro F, Parma A, Carli L, et al. Impact of fatigue on health-related quality of life and illness perception in a monocentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2020;6(1). doi: 10.1136/rmdopen-2019-001133
  62. Basta F, Margiotta DPE, Vadacca M, Vernuccio A, Mazzuca C, Picchianti Diamanti A, et al. Is fatigue a cause of work disability in Systemic Lupus Erythematosus? Results from a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(14). doi: 10.26355/eurev\_201807\_15516
  63. Reategui-Sokolova C, Gamboa-Cárdenas RV, Medina M, Zevallos-Miranda F, Zeña-Huancas PA, Elera-Fitzcarrald C, et al. Health-Related Quality of Life and fatigue are associated with a higher work productivity impairment in systemic lupus erythematosus patients: Data from the Almenara Lupus Cohort. *Lupus.* 2021;30(13). doi:10.1177/09612033211052485
  64. Gordon C, Isenberg D, Lerstrøm K, Norton Y, Nikai E, Pushparajah DS, et al. The substantial burden of systemic lupus erythematosus on the productivity and careers of patients: A European patient-driven online survey. *Rheumatol (United Kingdom).* 2013;52(12). doi: 10.1093/rheumatology/ket300
  65. Sterling KL, Gallop K, Swinburn P, Flood E, French A, Sawah SAL, et al. Patient-reported fatigue and its impact on patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014;23(2). doi: 10.1177/0961203313511554
  66. Karlson EW, Liang MH, Eaton H, Huang J, Fitzgerald L, Rogers MP, et al. A randomized clinical trial of a psychoeducational intervention to improve outcomes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2004;50(6). doi: 10.1002/art.20279
  67. Yuen HK, Holthaus K, Kamen DL, Sword DO, Breland HL. Using Wii Fit to reduce fatigue among African American women with systemic lupus erythematosus: A pilot study. *Lupus.* 2011;20(12). doi: 10.1177/0961203311412098
  68. Hartkamp A, Geenen R, Godaert GLR, Bijl M, Bijlsma JWJ, Derksen RHW. Effects of dehydroepiandrosterone on fatigue and well-being in women with quiescent systemic lupus erythematosus: A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6). doi: 10.1136/ard.2009.117036
  69. Navarra S V., Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767). doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2.