



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Factores asociados al desarrollo de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes con Lupus Cutáneo

Paula Gabriela Berrío Flórez

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Especialidad de Dermatología
Bogotá, Colombia
2020

Factores asociados al desarrollo de Lupus Eritematoso Sistémico en pacientes con Lupus Cutáneo

Paula Gabriela Berrío Flórez

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título

de:

Especialista en Dermatología

Director (a):

MD, D, Esp Carolina Ivette Cortes Correa

MD, D, Esp Elkin Omar Peñaranda Contreras

Codirector (a):

MD, AP/CP, Esp, Roberto Franco

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Interna

Especialidad de Dermatología

Bogotá, Colombia

2020

A las personas cercanas y a las ausentes, a las palabras de ánimo y de desasosiego, a los que fueron apoyo y fundamento, padres, maestros, amigos y compañeros.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.

Nombre: Paula Gabriela Berrío Flórez

Fecha 01/12/2020

Agradecimientos

Al Dr. Elkin Peñaranda, quien tuvo la idea original de este proyecto. A la Dra. Carolina Cortés y el servicio de dermatología hospitalaria del Hospital de la Samaritana de donde nació y se realizó este estudio.

Resumen

Importancia: El lupus eritematoso cutáneo (LEC) implica una probabilidad hasta del 28% de desarrollar lupus eritematoso sistémico (LES) y los estudios dirigidos a identificar factores de riesgo adicionales de progresión a enfermedad sistémica son escasos y en el caso de Latinoamérica, inexistentes. **Objetivo:** Determinar factores asociados al desarrollo de LES en pacientes con lupus cutáneo. **Métodos:** Estudio observacional, analítico, de casos y controles no pareados (n=142). Se realiza un análisis comparativo entre los pacientes con lupus cutáneo que desarrollaron (casos) y no desarrollaron lupus sistémico (controles) entre 2013 y 2019 en un hospital de referencia. **Principales medidas:** Características demográficas, clínicas, paraclínicas y puntaje de Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI). **Resultados:** Se identificaron como principales factores asociados al desarrollo de LES en pacientes con LEC: localización de lesiones en tronco (OR 5.08, IC 1,76-14,6, p 0,003), localización de lesiones en miembros superiores (OR 4.52, IC 1,75-11,6, p 0,002), puntaje de daño CLASI mayor o igual a 3 (OR 3.48, IC 1,29-9,38, p 0,013) y la presencia de alteraciones hematológicas (OR 4.24, IC 1,23-14,5, p 0,021). **Conclusiones:** En los pacientes con lupus cutáneo, independiente de su fenotipo de compromiso dermatológico y sistémico, deben realizarse de forma periódica exámenes físicos de la piel con especial atención a cambios en localización y secuelas de daño de las lesiones, así como seguimiento hematológico; ya estos podrían representar una bandera roja hacia el desarrollo de LES.

Palabras clave: lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso sistémico, CLASI, hematológico, lesiones cutáneas

Abstract

Importance: Up to 28% of patients with cutaneous lupus erythematosus (CLE) develop systemic lupus erythematosus (SLE). Studies aimed at identifying additional risk factors for progression to systemic disease are scarce and in the case of Latin America, nonexistent.

Objective: To determine factors associated with the development of SLE in patients with cutaneous lupus. **Methods:** Observational, analytical, case-control study (n = 142). A comparative analysis is performed between patients with cutaneous lupus who developed (cases) and did not develop systemic lupus (controls) between 2013 and 2019 in a reference hospital. **Main measures:** Demographic, clinical, paraclinical characteristics and the Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI) score.

Results: 71 cases and 71 controls were analyzed; both groups comparable in terms of demographic characteristics. In the multivariate analysis, factors associated with the development of SLE in patients with CEL were identified: location of lesions on the trunk (OR 5.08, 95% CI 1.76-14.6, p 0.003), location of lesions in upper limbs (OR 4.52, 95% CI 1.75-11.6, p 0.002), CLASI damage score greater than or equal to 3 (OR 3.48, 95% CI 1.29-9.38, p 0.013) and the presence of hematological alterations (OR 4.24, 95% CI 1.23-14.5, p 0.021). **Conclusions:** In patients with cutaneous lupus, regardless of their phenotype, physical skin examinations should be performed periodically with special attention to changes in location and sequelae of damage to the lesions, as well as hematological monitoring as these could represent a red flag towards the development of SLE.

Key words: cutaneous lupus erythematosus, systemic lupus erythematosus, CLASI, hematologic, skin lesions

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras.....	XVIII
Lista de tablas	XIVV
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	1
Introducción	2
1. Lupus eritematoso cutáneo y sistémico: Definición y generalidades	1
	Marcador no definido.
1.1 Epidemiología	4
1.2 Clasificación de lupus cutáneo	5
1.2.1 Lupus cutáneo agudo	7
1.2.2 Lupus cutáneo subagudo.....	8
1.2.3 Lupus cutáneo crónico.....	8
1.3 Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI).....	8
1.4 Desarrollo de lupus eritematoso sistémico en pacientes con lupus cutáneo.....	10
2. Metodología	15
2.1 Diseño del Estudio	15
2.2 Población	15
2.3 Lugar.....	15
2.4 Criterios de Inclusión.....	15
2.5 Criterios de Exclusión.....	15
2.6 Características de las bases de datos	15
2.7 Desenlaces del estudio	16
2.8 Tamaño de Muestra y Tipo de Muestreo	16
2.9 Procedimientos del estudio	16
2.10 Definición de variables	16
2.11 Procesamiento y análisis de datos	17
2.12 Métodos de reclutamiento	17
2.13 Consideraciones éticas	18
2.14 Hipótesis	18

3. Resultados	19
3.1 Variables sociodemográficas.	20
3.2 Características clínicas.	20
3.3 Características de laboratorio.	22
3.4 Tratamiento.....	23
3.5 Índices de actividad y daño de lupus cutáneo	23
3.6 Factores asociados en el análisis bivariado	24
3.7 Factores asociados en el análisis multivariado	26
4. Conclusiones y recomendaciones	28
4.1 Conclusiones	28
4.2 Recomendaciones	31
A. Anexo 1: Tabla de operacionalización de variables	33
Bibliografía	35

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1-1: Clasificación de Gilliam y Sontheimer.....	7
Figura 1-2: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index.....	10
Figura 3-1: Flujograma de pacientes	19

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1-1: Estudios comparativos de desarrollo de LES en pacientes con LEC	13
Tabla 3-1: Variables sociodemográficas	20
Tabla 3-2: Características clínicas	21
Tabla 3-3: Características de laboratorio	22
Tabla 3-4: Índices de actividad y daño de lupus cutáneo.....	23
Tabla 3-5: Factores asociados en el análisis bivariado.....	24
Tabla 3-6: Factores asociados en el análisis multivariado	26

Lista de Símbolos y abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura	Término
--------------------	----------------

<i>LES</i>	Lupus Eritematoso Sistémico
<i>LEC</i>	Lupus Eritematoso Cutáneo
<i>LCA</i>	Lupus Cutáneo Agudo
<i>LCS</i>	Lupus Cutáneo Subagudo
<i>LCC</i>	Lupus Cutáneo Crónico
<i>LED</i>	Lupus Eritematoso Discoide
<i>LEDL</i>	Lupus Eritematoso Discoide Localizado
<i>LEDG</i>	Lupus Eritematoso Discoide Generalizado
<i>VSG</i>	Velocidad de Sedimentación Globular
<i>ANAs</i>	Anticuerpos Anti- Nucleares
<i>Anti-ADN</i>	Anticuerpos anti- ácido desoxirribonucleico
<i>CLASI</i>	Cutaneous Lupus Area and Severity Index
<i>ACR</i>	Colegio Americano de Reumatología
<i>PGA</i>	Physician Global Assessment
<i>LES</i>	Lupus Eritematoso Sistémico
<i>LEC</i>	Lupus Eritematoso Cutáneo
<i>LCA</i>	Lupus Cutáneo Agudo

Introducción

El lupus cutáneo (LEC) es una patología que puede presentarse de forma independiente al lupus eritematoso sistémico (LES), sin embargo, estos pacientes tienen mayor riesgo que la población general de desarrollar LES a lo largo de su vida, generalmente en los primeros años tras el diagnóstico. Se trata de una enfermedad con un espectro dinámico de manifestaciones donde, por un lado, se encuentran los pacientes de patología limitada a piel que nunca desarrollarán LES; y por otro lado los que sí lo harán, llevando a compromiso multiorgánico, una mayor morbimortalidad asociada, afectación de calidad de vida y representando mayores costos para el sistema de salud.

Históricamente el LEC se ha clasificado en agudo, subagudo y crónico; división que no corresponde a la temporalidad de las lesiones sino a la frecuencia con la cual se asocian a LES y a la capacidad de dejar secuelas permanentes en la piel. A pesar de esta clasificación no es claro el por qué pacientes con un mismo tipo de LEC varían significativamente en cuanto a la progresión a enfermedad sistémica. Algunos estudios han tratado de establecer qué características predicen la posibilidad de desarrollo de LES en estos pacientes, proponiendo la presencia de leucopenia, anticuerpos antinucleares

(ANAs) elevados, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), lesiones discoides generalizadas, proteinuria, artralgias/artritis y anemia. Estos factores se han identificado principalmente en pacientes con lupus discoide (un tipo de LEC crónico) y en estudios en los cuales una baja proporción de pacientes desarrollan LES; lo cual dificulta su aplicación en la clínica y generalización a otros tipos de lupus cutáneo. Adicionalmente, ninguno de estos estudios ha sido realizado en Latinoamérica, por lo cual se requiere un análisis independiente de la población autóctona antes de pensar en extrapolar sus resultados.

La importancia de detectar tempranamente pacientes con alto riesgo de progresión a enfermedad sistémica radica en la posibilidad de iniciar un tratamiento que, en fases iniciales, permita modificar su curso. Por ello el propósito del presente estudio es identificar factores asociados al desarrollo de lupus eritematoso sistémico en pacientes que inicialmente reciben un diagnóstico de lupus cutáneo.

Lupus eritematoso cutáneo y sistémico: Definición y generalidades

El lupus cutáneo (LEC) es una enfermedad autoinmune con amplio espectro clínico que puede presentarse de forma independiente, afectando únicamente la piel; o como manifestación de lupus eritematoso sistémico (LES), con la posibilidad de compromiso multiorgánico variable (1). El punto del espectro en el cual se encuentre el paciente determinará tanto la presentación clínica como el pronóstico y la probabilidad de desarrollo de LES, ya sea antes o después del diagnóstico de la enfermedad en piel. Por su parte el LES es un trastorno autoinmune de etiología desconocida con potencial de compromiso multiorgánico adicional a piel, incluido renal, cardiovascular, gastrointestinal y nervioso (2). Aunque muchos órganos y tejidos pueden verse afectados por el LES, el patrón de manifestaciones clínicas y fenómenos autoinmunes es heterogéneo entre los pacientes e incluso cambia con el tiempo en pacientes individuales. Por esta razón, el diagnóstico a menudo es difícil o se retrasa y se basa en una gran experiencia clínica para combinar los hallazgos clínicos e inmunológicos (3).

1.1 Epidemiología

Algunos registros epidemiológicos ubican la incidencia anual de lupus cutáneo en 4 casos por 100.000 personas, siendo más frecuente en mujeres con una relación 3:1 (4), con una edad de inicio cercana a los 48 años (5),(6). Desafortunadamente, no se tienen datos epidemiológicos específicos de Colombia. La prevalencia de LES en Estados Unidos es de 52/100.000 habitantes, 21/100.000 en Canadá y 25-91/100.000 en Europa (7), siendo mucho mayor en Colombia, con un estimado de 12,6/10.000 habitantes (8),(9) e incidencia anual entre 1-20 casos/100.000 pacientes/año según sexo y edad (10). Adicionalmente en poblaciones hispanas de bajo nivel socioeconómico y menor nivel educativo como la

nuestra, la enfermedad tiende a comportarse de forma más severa, con mayor compromiso renal y mortalidad que en poblaciones caucásicas (11). Se trata de una patología con carga importante en costos para el sistema de salud, con una mortalidad global 2-5 veces mayor que la población general entre 4-24% a 5-15 años, siendo la primera causa de hospitalización y mortalidad en UCI en Colombia por causas autoinmunes y aunque las cifras específicas para Colombia son desconocidas (12),(10),(13).

1.2 Clasificación de lupus cutáneo

Las discusiones sobre las relaciones que existen entre las manifestaciones cutáneas y sistémicas de lupus son a menudo complicadas por el uso ambiguo de la nomenclatura, para facilitar esta tarea se usa la Clasificación de Gilliam y Sontheimer (14). El lupus cutáneo propiamente dicho hace parte de las manifestaciones cutáneas específicas de LES, sólo una de las múltiples expresiones que el lupus puede tener en la piel (para mayor claridad ver Figura 1.1). La clasificación del LEC se realiza con base a sus características clínicas y asociación con LES; no de acuerdo con la temporalidad de las lesiones, como su nombre podría hacer pensar. Se divide en agudo, subagudo o crónico; dentro de este último grupo se encuentra el lupus discoide; la forma cutánea más común y que representa casi el 80% de los casos de lupus cutáneo, por lo cual algunos autores al hablar de lupus cutáneo se refieren de forma indistinta al LED (6). A continuación, se explican brevemente los principales tipos de lupus cutáneo.

1.2.1 Lupus cutáneo agudo

Puede presentarse de forma localizada o generalizada, pero la forma localizada es la más común, se caracteriza por ser fotosensible y su duración es de días a semanas. Puede asociarse a lesiones ampollosas y también a lesiones hiperpigmentadas post inflamatorias. En la forma localizada se observa el exantema en alas de mariposa, en la forma generalizada se observa una erupción morbiliforme llamada dermatitis fotosensible del

lupus o erupción maculopapular del lupus. Se considera que los tipos de LEC agudo casi nunca dejan cicatrices pero que casi siempre se asocia a LES (14).

1.3.2 Lupus cutáneo subagudo

Las lesiones son simétricas, superficiales y foto distribuidas, se observan pápulas escamosas y eritematosas que evolucionan a placas eritematosas con centro claro o a lesiones en placas similares a la psoriasis, pero con bordes bien definidos. El 50% de los pacientes con esta forma de lupus cutáneo presenta criterios de LES según ACR por lo cual es frecuente encontrar compromiso extra cutáneo. Afecta áreas de extensión de brazos, hombros, espalda, cuello en V y puede presentar cambios post inflamatorios con lesiones hipopigmentadas, cicatriciales y telangiectasias (15)

1.3.3 Lupus cutáneo crónico

Puede ocurrir como un proceso localizado, usualmente en áreas foto expuestas como el cuello, las lesiones pueden ser pápulas eritematosas, induradas o placas, despigmentación en lesiones antiguas y alopecia cicatricial permanente. Las lesiones generalizadas se asocian más a la presencia de LES. El lupus profundo se presenta típicamente como nódulos subcutáneos profundos. El lupus discoide se caracteriza por la triada de eritema, descamación y atrofia. Se considera localizado cuando afecta la cabeza y el cuello, y generalizado cuando afecta áreas por debajo del cuello. Puede haber compromiso de mucosas (1),(14).

Figura 1.1 Clasificación de Gilliam y Sontheimer (16)

A. Lesiones histológicamente específicas de lupus eritematoso
<ul style="list-style-type: none"> • Lupus cutáneo agudo <ul style="list-style-type: none"> ○ Localizado ○ Generalizado I ○ Tipo necrólisis epidérmica tóxica
<ul style="list-style-type: none"> • Lupus cutáneo subagudo <ul style="list-style-type: none"> ○ Anular ○ Papuloescamoso ○ Patrón mixto
<ul style="list-style-type: none"> • Lupus cutáneo crónico

<ul style="list-style-type: none"> ○ Lupus discoide clásico: <ul style="list-style-type: none"> ▪ localizado ▪ Generalizado ▪ LE hipertrófico (verrucoso) ▪ Con afección a mucosa 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lupus profundo (paniculitis lúpica) ○ Lupus tímido ○ Lupus chilblain ○ Sobreposición Lupus-liquen plano
B. Lesiones histológicamente inespecíficas, pero asociadas a lupus eritematoso	
• Enfermedad cutánea vascular	
• Vasculitis	
• Vasculopatía	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Tipo enfermedad de Degos ○ Tipo atrofia blanca ○ Telangiectasias periungueales ○ Livedo reticularis 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Tromboflebitis ○ Fenómeno de Raynaud ○ Eritromelalgia
• Alopecia (no cicatricial)	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Pelo lúpico ○ Efluvio telógeno ○ Alopecia areata 	
• Esclerodactilia	
• Nódulos reumatoides	
• Calcinosis cutis	
• Lesiones ampollosas no específicas de LE	
<ul style="list-style-type: none"> ○ LE ampolloso tipo epidermólisis bulosa adquirida ○ LE ampolloso tipo dermatitis herpetiforme urticaria 	
• Mucinosi pápulonodular	
• Anetoderma/cutis laxa/elastolisis de la dermis media	
• Acantosis nigricans (resistencia a la insulina tipo B)	
C. Eritema multiforme (síndrome de Rowell)	

1.4 Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI)

El CLASI es una puntuación específica para el lupus cutáneo que permite medir el nivel de actividad y daño de la enfermedad, a diferencia de otras escalas de medición de actividad de la enfermedad que fueron creadas con algunos criterios dermatológicos pero son más específicas para LES, como: BILAG (British Isles Lupus Assessment Group), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) y SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) (17). El CLASI tiene en cuenta la distribución y la morfología de las lesiones; consta de dos puntajes, el primero resume la actividad de la enfermedad, mientras que el segundo es una medida del daño causado por la enfermedad. La actividad se puntúa sobre la base de eritema, escala / hiperqueratosis,

afectación de la membrana mucosa, pérdida de cabello aguda y alopecia sin cicatrización (18). El daño se califica en términos de despigmentación y cicatrización, incluida la alopecia cicatricial. Se pregunta a los pacientes si la despigmentación debido a lesiones del lupus cutáneo generalmente permanece visible durante más de 12 meses, lo que se considera permanente. Si es así, el puntaje de despigmentación se duplica. Los puntajes se calculan mediante una simple suma basada en la extensión de los síntomas. El CLASI está diseñado como una tabla donde las filas denotan áreas anatómicas, mientras que las columnas puntúan los principales síntomas clínicos (ver figura 1.2)

Figura 1.2 Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index CLASI

Cutaneous LE Disease Area and Severity Index (CLASI)

Select the score in each anatomical location that describes the most severely affected cutaneous lupus-associated lesion

← activity damage →

Anatomical Location	Erythema	Scale/ Hypertrophy	Dyspigmentation	Scarring/ Atrophy/ Panniculitis	Anatomical Location
	0-absent 1-pink; faint erythema 2- red; 3-dark red; purple/violaceous/ crusted/ hemorrhagic	0-absent; 1-scale 2-verrucous/ hypertrophic	0-absent, 1-dyspigmentation	0 – absent 1 – scarring 2 – severely atrophic scarring or panniculitis	
Scalp				See below	Scalp
Ears					Ears
Nose (incl. malar area)					Nose (incl. malar area)
Rest of the face					Rest of the face
V-area neck (frontal)					V-area neck (frontal)
Post. Neck &/or shoulders					Post. Neck &/or shoulders
Chest					Chest
Abdomen					Abdomen
Back, buttocks					Back, buttocks
Arms					Arms
Hands					Hands
Legs					Legs
Feet					Feet

Mucous membrane	Dyspigmentation
Mucous membrane lesions (examine if patient confirms involvement)	Report duration of dyspigmentation after active lesions have resolved (verbal report by patient – tick appropriate box)
0-absent; 1-lesion or ulceration	<input type="checkbox"/> Dyspigmentation usually lasts less than 12 months (dyspigmentation score above remains)
	<input type="checkbox"/> Dyspigmentation usually lasts at least 12 months (dyspigmentation score is doubled)

Alopecia

Recent Hair loss (within the last 30 days / as reported by patient) 1-Yes 0-No	NB: if scarring and non-scarring aspects seem to coexist in one lesion, please score both
Divide the scalp into four quadrants as shown. The dividing line between right and left is the midline. The dividing line between frontal and occipital is the line connecting the highest points of the ear lobe. A quadrant is considered affected if there is a lesion within the quadrant.	
Alopecia (clinically not obviously scarred) 0-absent 1-diffuse, non-inflammatory 2-focal or patchy in one quadrant; 3-focal or patchy in more than one quadrant	Scarring of the scalp (judged clinically) 0- absent 3- in one quadrant 4- two quadrants 5- three quadrants 6- affects the whole skull

Total Activity Score (For the activity score please add up the scores of the left side i.e. for Erythema, Scale/Hypertrophy, Mucous membrane involvement and Alopecia)	[]	Total Damage Score (For the damage score, please add up the scores of the right side, i.e. for Dyspigmentation, Scarring/Atrophy/Panniculitis and Scarring of the Scalp)	[]
--	-----	--	-----

Tomado de: Bonilla-Martinez ZL, et al. The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: A responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. Arch Dermatol. 2008;144(2):173–80. (19)

1.4 Desarrollo de lupus eritematoso sistémico en pacientes con lupus cutáneo

La frecuencia reportada de desarrollo de LES en pacientes con lupus cutáneo, especialmente lupus discoide (del cual se tienen la mayoría de datos) es del 0-28% (20),(21,22),(23,24), siendo un poco mayor en el caso de las variantes subagudas de enfermedad(25). La mayoría de los pacientes con lupus cutáneo discoide que desarrollan LES lo hacen en los primeros tres a seis años de diagnóstico de la enfermedad (20),(24),(21),(26), aunque se han reportado períodos de hasta 30 años entre la aparición de la lesión cutánea inicial y el diagnóstico de LES (23). Este período también aplica para otras variantes de lupus cutáneo diferentes del discoide, con una media de 3 años (25),(27).

Se han realizado previamente estudios analizando los pacientes que presentan únicamente lupus cutáneo y comparándolos con aquellos que presentan también lupus eritematoso sistémico, con lo cual se han logrado identificar características más prevalentes en los pacientes con ambas enfermedades. Clínicamente los pacientes con lupus cutáneo y LES asociado presentan en mayor medida: variante generalizada de LED (es decir con lesiones localizadas por debajo del cuello), telangiectasias periungulares, artralgiar/artritis, nefropatía, fotosensibilidad y xeroftalmia (20),(28),(22,29),(30). También se han identificado más frecuentemente en los pacientes con lupus cutáneo y LES, hallazgos de laboratorio tales como: anemia, leucopenia, velocidad de sedimentación globular elevada y anticuerpos anti-nucleares (ANAs) elevados.

Sin embargo, los hallazgos previamente mencionados se han descrito cuando los pacientes ya presentan ambas enfermedades. A la fecha algunos pocos estudios han analizado por separado los pacientes que posterior a un diagnóstico inicial de lupus cutáneo desarrollan LES, encontrando características tanto clínicas como paraclínicas que podrían servir como marcadores tempranos de desarrollo de LES en pacientes que reciben un diagnóstico de lupus cutáneo (Ver tabla 1)

En 1982 Callen siguió por 5 años a 62 pacientes con LED, de los cuales 4 (6,4%) desarrollaron LES (22). Al analizar las características de dichos pacientes al inicio del seguimiento notó que todos presentaban telangiectasias periungulares y artritis, así como leucopenia, anemia y velocidad de sedimentación globular elevada.

Healy y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo de 65 pacientes con lupus cutáneo, vistos entre los años 1980 y 1991 (23). Durante este seguimiento 3 pacientes con LED (5,4%) desarrollaron LES, de ellos el 100% presentaban características como progresión de lesiones discoides localizadas a generalizadas, anemia y ANAs elevados, así como la persistencia de estas alteraciones de laboratorio en el tiempo; a diferencia de su contraparte que no desarrolló enfermedad sistémica.

Más recientemente en 2010, Insawang y colaboradores analizaron retrospectivamente 130 pacientes con LED entre 2002 y 2007 (24). De ellos 27 (20.7%) desarrollaron LES durante el seguimiento. Se identificaron como factores predictores de desarrollo de LES estadísticamente significativos los siguientes: ANAs positivos (HR 3.288, p 0.043 IC 1.04-10.44), uroanálisis anormal (HR 2.708 p 0.050 IC 1.01-7.32), artritis (HR 2.662, p 0.009 IC 1.27-5.57) y lesiones discoides generalizadas (HR 2.150, p 0.043 IC 1.02-4.52). También se identificaron otros potenciales factores como fotosensibilidad, eritema malar y anticuerpos anti-ADN, aunque estos últimos no demostraron significancia estadística.

Wieczorek y colaboradores analizaron 77 pacientes con LEC entre 2007-2011, de los cuales 13 (17%) desarrollaron LES (26). Estos pacientes presentaron diferencias marcadas con respecto a: presencia de ANAs elevados, severidad de síntomas sistémicos, lesiones discoides generalizadas, cantidad de criterios del colegio americano de reumatología (ACR) para clasificación de LES y compromiso hematológico, aunque sólo los ANAs y los síntomas sistémicos fueron estadísticamente significativos. Este fue uno de los primeros estudios en incluir pacientes con otras variantes de lupus cutáneo diferentes del discoide, que, si bien es el tipo más frecuente, no se trata de la única variedad de lupus cutáneo, sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre los tipos subagudo y crónico de lupus con respecto a la progresión a LES.

Murphy y colaboradores analizaron 79 pacientes con LEC entre 2002 y 2015, 6 pacientes (7,5%) desarrollaron LES, de los cuales 4 habían sido diagnosticados con LECS y 2 con variedades no especificadas de lupus cutáneo, ninguno de los pacientes con LED desarrolló enfermedad sistémica (25). Consideraron como predictores de transformación

a enfermedad sistémica la presencia de leucopenia, artralgias, VSG elevada, ANAs elevados y anti-DNA. Estos pacientes presentaron además un fenotipo leve de LES, sin compromiso renal o neurológico. Este estudio no especificó la presencia de estas características en los pacientes que no desarrollaron LES.

Walocko y colaboradores analizaron 69 pacientes con LEC de 2008 a 2019, de los cuales 12 (17.4%) desarrollaron LES (31). Encontraron que de base estos pacientes presentaban mayor cantidad de criterios ACR para LES, peores puntajes en la escala Physicians Global Assessment (PGA) de valoración objetiva de enfermedad por el médico tratante, mayor cantidad de alteraciones inmunológicas y lesiones discoides generalizadas. Adicionalmente, en el seguimiento de estos pacientes se observaron peores puntajes de daño del CLASI, así como empeoramiento de los puntajes en el tiempo. Este es el primer estudio (además del nuestro) que tiene en cuenta la severidad de la enfermedad cutánea como marcador de progresión a enfermedad sistémica, aunque aún no han sido publicados los resultados definitivos.

Tabla 1.1: Estudios comparativos de desarrollo de LES en pacientes con LEC

Autor/ Año	Población	País	Tipo de seguimiento	Variables relevantes para LES	Frecuencia comparativa desarrollo de LES
Callen (22) 1982	62 pacientes; 56 LED, 6 LED + LES 4 LED→LES	Estados Unidos, Kentucky	Prospectivo 5 años	<ul style="list-style-type: none"> Telangiectasias periungulares Artritis Leucopenia Anemia VSG elevada Anticuerpos anti-DNA 	100% Vs 5% 100% Vs 9,6% 90% Vs 9% 100% Vs 0% 100% Vs 0% 45% Vs 0%
Healy, et al (23) 1995	65 pacientes; 26 LEDL, 27 LEDG, 2 LECS, 7 LES 3 LED→LES	Irlanda, Dublín	Retrospectivo 11 años	<ul style="list-style-type: none"> Progresión de lesiones discoides localizadas a generalizadas Anemia persistente VSG elevada persistente ANAs elevados persistentes 	100% Vs 40% 100% Vs 11,6% 100% Vs 8,3% 100% Vs 13,3%
Insawang, et al (24) 2010	130 pacientes; 71 LED, 59 LED + LES	Tailandia, Bangkok	Retrospectivo 5 años	<ul style="list-style-type: none"> LEDG Artritis ANAs elevados Uroanálisis anormal 	100% Vs ¿? 55% Vs ¿? 100% Vs ¿? 37% Vs ¿?

14 Factores asociados al desarrollo de lupus eritematoso sistémico en pacientes con lupus cutáneo

	27 LED→LES			<ul style="list-style-type: none"> • Fotosensibilidad • Eritema malar • Anticuerpos anti-ADN 	59,2% Vs ¿? 40,7% Vs ¿? 51,8% Vs ¿?
Wieczorek, et al(26) 2014	77 pacientes; 64 LEC estable 13 LEC→LES	Estados Unidos, Pensilvania	Prospectivo 4 años	<ul style="list-style-type: none"> • ANAs elevados • Síntomas sistémicos leves • Síntomas sistémicos severos • LEDG • Criterios ACR LES • Compromiso hematológico 	31% Vs 5% 62% Vs 100% 38% Vs 0% 31% Vs 9 % 2.38 Vs 1.6 31% Vs 8%
Murphy, et al(25) 2019	79 pacientes; 47 LED, 24 LCS, 8 no clasificado 6 LED→LES	Reino Unido, Belfast	Retrospectivo 13 años	<ul style="list-style-type: none"> • Artralgias • Leucopenia • VSG elevada • ANAs elevados • Anticuerpos anti-DNA 	83% Vs ¿? 100% Vs ¿? 50% Vs ¿? 50% Vs ¿? 100% Vs ¿?
Walocko, et al(31) 2021 (pendiente por publicar)	69 pacientes; 57 LEC estable 12 LEC→LES	Estados Unidos, Texas	Retrospectivo 11 años	<ul style="list-style-type: none"> • Criterios ACR LES • Alteración inmune • PGA bajo • LEDG • CLASI score daño 	3 Vs 2 criterios 4 Vs 3 7 Vs 8 66.7% Vs 21.4% 5 Vs 2

LEC: Lupus cutáneo, LES: Lupus eritematoso sistémico, LCS: Lupus cutáneo subagudo, LED: Lupus discoide, VSG: Velocidad de sedimentación globular, ANAs: anticuerpos antinucleares, LEDG: Lupus eritematoso discoide generalizado, ACR: American College of rheumatology, PGA: Physician Global Assessment, CLASI: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index

2. Metodología

2.1 Diseño del Estudio: Estudio observacional, analítico, de casos y controles no pareados

2.2 Población: Pacientes adultos con diagnóstico de lupus cutáneo

2.3 Lugar: Hospital universitario de la Samaritana

2.4 Criterios de Inclusión:

- Pacientes atendidos por el servicio de dermatología del Hospital Universitario De La Samaritana.
- Pacientes atendidos entre el primero de enero del año 2013 hasta el 31 de octubre del año 2019.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de lupus cutáneo realizado por medico dermatólogo o reumatólogo.

2.5 Criterios de Exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico que preceda al diagnóstico de lupus cutáneo
- Pacientes con seguimiento de enfermedad menor a 6 meses
- Pacientes con neoplasia activa.

2.6 Características de las bases de datos:

La base de datos comprende información epidemiológica, clínica, diagnóstica y paraclínica de los pacientes que han ingresado al servicio de consulta externa y hospitalización del Hospital Universitario de la Samaritana y cumplen los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión del estudio.

2.7 Desenlaces del estudio:

- Desenlace primario: Pacientes con lupus cutáneo que desarrollaron lupus eritematoso sistémico durante el período de seguimiento
- Desenlace secundario: Pacientes con lupus cutáneo que no desarrollaron lupus eritematoso sistémico durante el período de seguimiento

2.8 Tamaño de Muestra y Tipo de Muestreo

El cálculo del tamaño de la muestra fue realizado en el programa Epidat versión 4.1 con la ruta módulos/muestreo/cálculo del tamaño de la muestra/ contraste de hipótesis/estudios de casos y controles no emparejados: los parámetros utilizados fueron prevalencia en los expuestos del 43%, prevalencia en los no expuestos del 10%, OR a detectar de 6,7, nivel de confianza del 95%, potencia del 80%, razón de controles por caso 1 a 1, el estudio base para la determinación de los parámetros fueron los registros publicados por BF Chong (8). Se identificó que como mínimo se debía contar con una muestra total de 54 pacientes con lupus cutáneo, 27 con desarrollo de LES y 27 sin desarrollo de LES. El muestreo fue de tipo probabilístico aleatorio simple.

2.9 Procedimientos del estudio:

Con el apoyo del área de epidemiología y estadística del hospital se solicitó la base de datos de todos los pacientes que contenían los códigos de diagnósticos mencionados en el método de reclutamiento. A partir de esa base de datos se revisaron las historias clínicas registradas en el sistema de información Dinámica Gerencial, con cuya información se llenó la base de datos de Excel que contenía todas las variables del anexo N°1.

2.10 Definición de variables:

Ver anexo N°1: Tabla de operacionalización de variables

2.11 Procesamiento y análisis de datos:

La base de datos se registró en Excel y se analizó en el paquete estadístico SPSS. El análisis univariado se realizó por medio de un estadístico descriptivo determinando frecuencias absolutas y relativas en las variables cualitativas y en el caso de las variables cuantitativas se realizan medidas de tendencia central, medidas de dispersión o medidas de posición (utilizando media y desviación estándar cuando la variable numérica sigue la distribución normal o mediana, rango intercuartil y percentiles en el caso contrario). Para determinar la distribución de las variables numéricas se utilizó el estadístico de Kolmogorov-Smirnov; siendo una distribución normal aquella con valor p igual o mayor a 0,05. En el análisis bivariado para determinar la asociación de factores se realizaron tablas tetracóricas con el cálculo de OR, entendiendo que un OR mayor a 1 es un factor de riesgo, un OR menor a 1 un factor protector, y un OR que contenga el 1 dentro de su intervalo de confianza al 95% no representa asociación. En el análisis multivariado se realizó un modelo de regresión logística binaria, ingresando al modelo aquellas variables con asociación en el análisis bivariado y también aquellas con un valor representativo teórico.

2.12 Métodos de reclutamiento:

Se identificaron los registros clínicos de la institución según sus bases de datos entre enero de 2013 y octubre de 2019, utilizando los códigos CIE 10: L931 lupus eritematoso cutáneo subagudo, L930 lupus eritematoso discoide, M320 lupus eritematoso sistémico, inducido por drogas, M321 lupus eritematoso sistémico con compromiso de órganos o sistemas, M329 lupus eritematoso sistémico, sin otra especificación, L932 otros lupus eritematosos localizados, M328 otras formas de lupus eritematoso sistémico. Se realizó la revisión de los registros clínicos para confirmar las historias cumplieran los criterios de inclusión y que además no tuvieran ningún criterio de exclusión, luego se realizó la selección de las historias a incluir por medio de un muestreo aleatorio a cada uno de los grupos caso y control, la extracción de los datos se realizó de forma directa a una base de datos de Excel, para luego realizar análisis de resultados por medio del programa estadístico SPSS.

2.13 Consideraciones éticas:

La autora del trabajo declara no tener ningún conflicto de interés en la realización de esta investigación y tampoco ningún tipo de financiación. La presente investigación se clasifica de acuerdo con la Declaración Internacional de Helsinki, el informe Belmont y la Resolución Colombiana 008430 de 1993 del Ministerio De Salud; Título II, Artículo 11, como una investigación sin riesgo, por tratarse de un estudio basado en datos obtenidos de registros documentales retrospectivos, en los que no se realiza ningún tipo de intervención, ni modificación en los participantes del estudio, además esta investigación no requiere de la firma de consentimiento informado.

2.14 Hipótesis

Las hipótesis de esta investigación serán confirmadas o descartadas según un valor p de corte de 0,05 provenientes de diversas pruebas de hipótesis según el caso, la distribución y la naturaleza de las variables; a continuación, se describen las dos hipótesis de este estudio:

Hipótesis nula: No existen factores asociados a la presentación de LES en pacientes con lupus cutáneo.

Hipótesis alterna: Si existen factores asociados a la presentación de LES en pacientes con lupus cutáneo.

3. Resultados

Durante el periodo comprendido entre enero de 2013 a octubre de 2019, fueron registrados en el sistema del hospital de la Samaritana bajo códigos CIE-10 relacionados con lupus cutáneo 589 pacientes de hospitalización y 128 de consulta externa para un total de 717 pacientes de los cuales fueron excluidos en primera instancia los registros repetidos (n= 62), con una selección inicial de 655

pacientes. Se excluyeron (n=98) que si bien tenían registrado un código CIE-10 de lupus no presentaban dicho diagnóstico. Se excluyeron (n=393) por diversos motivos logrando una muestra final de 164 pacientes, entre los cuales 71 cumplían criterio de caso y 93 criterio de control. Entre el grupo de controles se excluyeron aleatoriamente (n=22) para llegar a una relación 1:1 entre casos y controles. Ver figura 3.1.

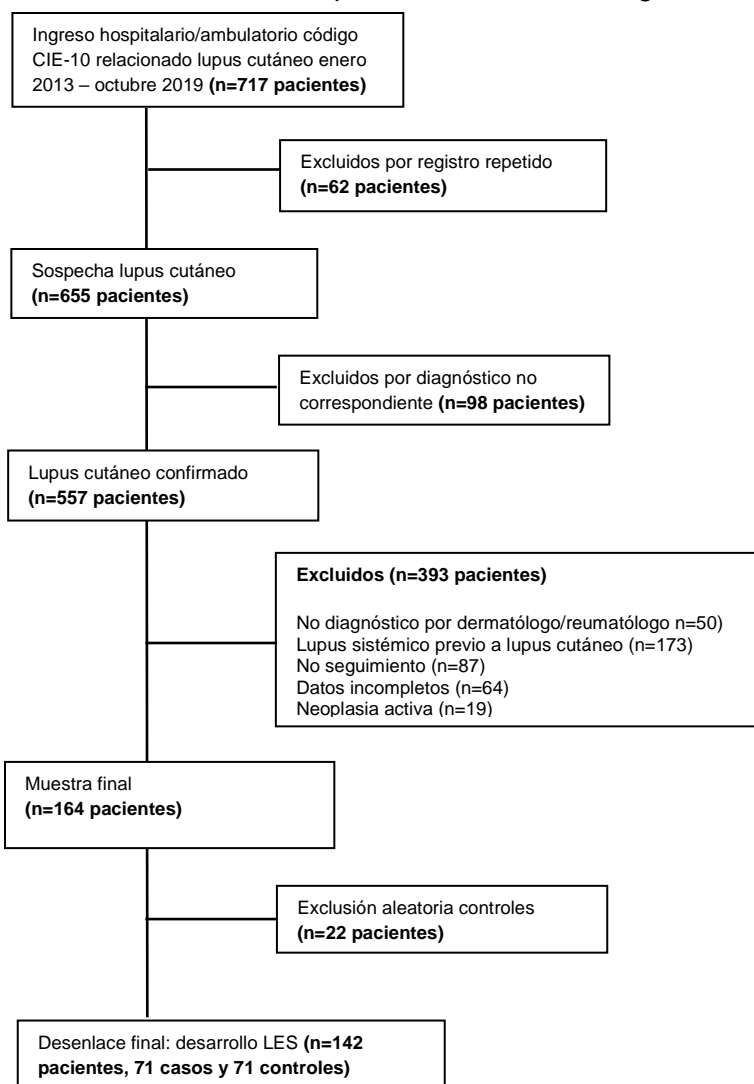


Figura 3.1 Flujograma de pacientes incluidos

3.1 Variables sociodemográficas

La muestra está conformada por 71 casos y 71 controles. En el grupo caso la media de edad fue de 42,4 años (DE+/- 15,3) y en el grupo control fue de 44,1 años (DE+/- 13,7) sin diferencia estadística significativa (p 0,379). La distribución del sexo femenino fue de 76,1% en el grupo caso y de 87,3% en el grupo control, sin diferencia significativa (p 0,083). El régimen de afiliación más común en ambos grupos fue subsidiado con 81,7% en el grupo caso y 77,5% en el grupo control, sin presentar diferencias significativas (p 0,532). En ambos grupos la procedencia más frecuente fue urbana con 56,3% en el grupo caso y 63,4% en el grupo control, sin diferencia estadística significativa (p 0,392). Se puede observar que los grupos son homogéneos con respecto a sus características sociodemográficas (ver tabla 3.1).

Tabla 3.1. Variables sociodemográficas.

Variable	Grupo caso (n= 71)	Grupo control (n= 71)	Valor p
Demográfico			
Edad (años)	42,4 (DE+/- 15,3)	44,1 (DE+/- 13,7)	0,379
Sexo femenino	76,1% (54)	87,3% (62)	0,083
Régimen Subsidiado	81,7% (58)	77,5% (55)	0,532
Régimen Contributivo	9,9% (7)	8,5% (6)	1,000
Vinculado	1,4% (1)	0,7% (1)	1,000
Particular	7% (5)	14,1% (10)	0,275
Procedencia Rural	43,7% (31)	36,6% (26)	0,392
Procedencia Urbana	56,3% (40)	63,4% (45)	0,392

3.2 Características clínicas

El tiempo de evolución en meses hasta el diagnóstico de lupus cutáneo fue mayor en el grupo caso 27,5 (DE+/- 27,9) en comparación con el grupo control 9,3 (DE+/- 12,8) (p 0,001). Dentro de las lesiones elementales en la piel se observó una mayor frecuencia de placas en el grupo caso con 71,8% en comparación con el grupo control de 46,5% (p 0,002). Con relación a las regiones anatómicas comprometidas hubo una mayor frecuencia en el grupo caso de ubicación en tronco con 62% y miembros superiores con 74,6% en comparación con el grupo control de 16,9% en el tronco y 29,6% en los miembros superiores (p 0,000). El tipo de lupus subagudo fue más común en el grupo caso con 31 % en comparación con el grupo control de 9.9% (p 0,002). El índice de severidad del lupus cutáneo fue mayor en el grupo caso con media de 13,7 (DE 9,2) en comparación con el grupo control en el cual la media fue de 7,9 (DE 6,6) (p 0,003). Las puntuaciones de actividad y daño fueron mayores en el grupo caso en comparación con el grupo control (p < 0,05). La fotosensibilidad fue mayor en el grupo caso con 94.4% en comparación con el grupo control con 83,1% (p 0,034). Las artralgias fueron más comunes en el grupo caso con 71,8% en comparación con el grupo control donde se observó en el 47,9% (p 0,004). La artritis y la serositis fueron más frecuentes en el grupo caso que en el grupo control (p < 0,05). La nefropatía fue más común en el grupo caso con 52,1% en comparación con el grupo control de 29,6% (p 0,006). Las alteraciones neurológicas fueron más comunes en el grupo caso con 21,1% en comparación al grupo control donde solo se presentó en el 8,5% (p 0,033). (ver tabla 3.2 para demás características clínicas)

Tabla 3.2. Características clínicas.

Variable	Grupo caso (n= 71)	Grupo control (n= 71)	Valor p
Tiempo hasta el diagnóstico			
Lupus cutáneo (meses)	27,5 (DE 27,9)	9,3 (DE 12,8)	0,001
Lupus sistémico (meses)	16,2 (DE 22,9)	-----	-----
Tipo de lesión de lupus cutáneo			
Mácula	46,5% (33)	47,9% (34)	0,867
Pápula	28,2% (20)	21,1% (15)	0,330
Placa	71,8% (51)	46,5% (33)	0,002
Alopecia	12,7% (9)	15,5% (11)	0,629
Atrofia	31% (22)	16,9% (12)	0,076
Localización lesiones cutáneas			
Cabeza y cuello	85,9% (61)	78,9% (56)	0,271
Tronco	62% (44)	16,9% (12)	0,000
Miembros superiores	74,6% (53)	29,6% (21)	0,000

Miembros inferiores	14,1% (10)	4,2% (3)	0,078
Clasificación lupus cutáneo			
Agudo	31% (22)	38% (27)	0,377
Subagudo	31% (22)	9,9% (7)	0,002
Crónico	63,4% (45)	59,2% (42)	0,605
Puntaje actividad y daño lupus cutáneo			
CLASI puntaje	13,7(DE 9,2)	7,9(DE 6,6)	0,003
CLASI Actividad	8,4(DE 8,2)	5,1 (DE 4,7)	0,000
CLASI Daño	5,1(DE 5,4)	2,8(DE 3,3)	0,018
Características clínicas			
Eritema Malar	45,1% (32)	45,1% (32)	1,000
Rash Discoide	38% (27)	33,8% (24)	0,600
Fotosensibilidad	94,4% (67)	83,1% (59)	0,034
Úlceras orales	11,3% (8)	9,9% (7)	0,785
Artralgias	71,8% (51)	47,9% (34)	0,004
Artritis	69% (49)	39,4% (28)	0,000
Serositis	21,1% (15)	7% (5)	0,016
Pleuritis	16,9% (12)	7% (5)	0,070
Pericarditis	12,7% (9)	5,6% (4)	0,146
Nefropatía	52,1% (37)	29,6% (21)	0,006
Alteraciones neurológicas	21,1% (15)	8,5% (6)	0,033
Convulsiones	8,5% (6)	7% (5)	0,754
Psicosis	15,5% (11)	5,6% (4)	0,056
Comorbilidad reumatológica	32,5% (23)	28,2% (20)	0,584

3.3 Características de laboratorio

Las alteraciones hematológicas fueron más comunes en el grupo caso con 84,5% en comparación con el grupo control de 52,1%. La anemia hemolítica fue más común en el grupo caso con 52,1% en comparación con el grupo control con 33,8% (p 0,028). La leucopenia y linfopenia fueron más comunes en el grupo caso que en el grupo control (p 0,001). Las alteraciones inmunológicas, anti DNA positivo, Anti Ro positivo, Anti La positivo y los ANAS positivos fueron más frecuentes en el grupo caso (p < 0,05). (ver tabla 3.3 para demás características de laboratorio)

Tabla 3.3. Características de laboratorio.

Variable	Grupo caso (n= 71)	Grupo control (n= 71)	Valor p
----------	--------------------	-----------------------	---------

Alteraciones hematológicas	84,5% (60)	52,1% (37)	0,000
Anemia hemolítica	52,1% (37)	33,8% (24)	0,028
Leucopenia	54,9% (39)	28,2% (20)	0,001
Linfopenia	53,5% (38)	26,8% (19)	0,001
Trombocitopenia	12,7% (9)	7% (5)	0,260
Alteraciones inmunológicas	98,6% (70)	77,5% (55)	0,000
Anti DNA positivo	67,6% (48)	35,2% (25)	0,000
Anti RNP positivo	39,4% (28)	26,8% (19)	0,108
Anti Sm positivo	28,2% (20)	16,9% (12)	0,108
Anti Ro positivo	40,8% (29)	28,2% (20)	0,112
Anti La positivo	16,9% (12)	4,2% (3)	0,014
Anticuerpos antifosfolípido	8,5% (6)	7% (5)	0,754
ANAS positivo	100% (71)	73,2% (52)	0,000

3.4 Tratamiento

La tabla describe el tratamiento en el grupo caso y en el grupo control. El tratamiento con inhibidor de calcineurina, corticoide oral, antimalárico y azatioprina fue más frecuente en el grupo caso que en el grupo control ($p < 0,05$). (ver tabla 3.4 para demás tratamientos recibidos).

Tabla 3.4 Tratamiento

Variable	Grupo caso (n= 71)	Grupo control (n= 71)	Valor p
Corticoide tópico	64,8 % (46)	54,9% (39)	0,231
Inhibidor calcineurina	22,5% (16)	8,5% (6)	0,020
Corticoide oral	85,9% (61)	56,3% (40)	0,000
Antimalarico	100% (71)	83,1% (59)	0,000
Azatioprina	53,5% (38)	19,7% (14)	0,000
Metotrexato	28,2% (20)	19,7% (14)	0,238
Micofenolato	16,9% (12)	12,7% (9)	0,478
Retinoide oral	1,4% (1)	0% (0)	0,316
Talidomida	1,4% (1)	1,4% (1)	1,000
Inmunoglobulina IV	2,8% (2)	1,4% (1)	0,560
Biológico	5,6% (4)	5,6% (4)	1,000

3.5 Índices de actividad y daño de lupus cutáneo

La tabla 3.5 representa los diferentes índices de área y severidad de lupus cutáneo (CLASI) entre el grupo caso y el grupo control. El CLASI total igual o mayor a 8, el puntaje de actividad igual o mayor a 4 y el puntaje de daño igual o mayor a 3 fueron más comunes en el grupo caso que en el grupo control ($p < 0,05$).

Tabla 3.5 Índices de actividad y daño de lupus cutáneo

Variable	Grupo caso (n= 71)	Grupo control (n= 71)	Valor p
CLASI 8 o mayor	70,4% (50)	40,8% (29)	0,000
CLASI Actividad 4 o mayor	60,6% (43)	35,2% (25)	0,002
CLASI Daño 3 o mayor	52,1% (37)	35,2% (25)	0,042

3.6 Factores asociados en el análisis bivariado

La tabla 3.6 describe los factores asociados resultantes del análisis bivariado. Los probables factores de riesgo para el desarrollo de lupus eritematoso sistémico en pacientes con lupus cutáneo en orden de importancia son:

Alteraciones inmunológicas OR 20,3 (IC 95; 2,61; 158), lesiones ubicadas en el tronco OR 8,01 (IC 95; 3,65; 17,5), lesiones ubicadas en los miembros superiores OR 7,01 (IC 95; 3,34; 14,6), alteraciones hematológicas OR 5,01 (IC 95; 2,26; 11,08), Corticoide oral OR 4,72 (IC 95; 2,08; 10,6), Azatioprina 4,68 (IC 95; 2,21; 9,90), Anti La positivo OR 4,61 (IC 95; 1,24; 17,1), Lupus subagudo OR 4,10 (IC 95; 1,62; 10,3), Anti DNA positivo OR 3,84 (IC 95; 1,91; 7,70), Índice de severidad del lupus cutáneo igual o mayor a 8 OR 3,44 (IC 95; 1,72; 6,91), Artritis OR 3,42 (IC 95; 1,71; 6,83), Fotosensibilidad OR 3,40 (IC 95; 1,04; 11,1), Linfopenia OR 3,15 (IC 95; 1,56; 6,36), Calcineuria OR 3,15 (IC 95; 1,15; 8,60), Leucopenia OR 3,10 (IC 95; 1,54; 6,24), Lesiones tipo Placa OR 2,93 (IC 95; 1,46; 5,89), alteraciones neurológicas OR 2,90 (IC 95; 1,05; 7,98), Artralgias OR 2,77 (IC 95; 1,38; 5,56), Daño igual o mayor a 3 OR 2,69 (IC 95; 1,36; 5,33), Nefropatía OR 2,59 (IC 95; 1,29; 5,16), Actividad igual o mayor a 4 OR 2,41 (IC 95; 1,18; 4,91), Anemia hemolítica OR 2,13 (IC 95; 1,08; 4,19), ANAS positivo y Antimalarico ($p < 0,05$).

Tabla 3.6 Factores asociados en el análisis bivariado

Variable	Grupo caso (n= 71)	Grupo control (n= 71)	OR crudo	IC 95%	Valor p
Edad igual o mayor a 40 años	56,3% (40)	57,7% (41)	0,94	0,48;1,83	0,865
Sexo Femenino	76,1% (54)	87,3% (62)	0,46	0,19;1,11	0,083
Régimen Subsidiado	81,7% (58)	77,5% (55)	1,29	0,57;2,94	0,532
Régimen Contributivo	9,9% (7)	8,5% (6)	1,18	0,37;3,71	0,771
Vinculado	1,4% (1)	0% (0)	-----	-----	0,316
Particular	7% (5)	14,1% (10)	0,46	0,14;1,42	0,172
Tiempo hasta diagnóstico de LEC (10 o más meses)	56,3% (40)	44,1% (32)	1,57	0,81;3,04	0,179
Mácula	46,5% (33)	47,9% (34)	0,94	0,48;1,82	0,867
Pápula	28,2% (20)	21,1% (15)	1,46	0,67;3,16	0,330
Placa	71,8% (51)	46,5% (33)	2,93	1,46;5,89	0,002
Alopecia	12,7% (9)	15,5% (11)	0,79	0,30;2,04	0,629
Atrofia	31% (22)	16,9% (12)	2,20	0,99;4,90	0,076
Cabeza y cuello	85,9% (61)	78,9% (56)	1,63	0,67;3,93	0,271
Tronco	62% (44)	16,9% (12)	8,01	3,65;17,5	0,000
Miembros superiores	74,6% (53)	29,6% (21)	7,01	3,34;14,6	0,000
Miembros inferiores	14,1% (10)	4,2% (3)	3,71	0,97;14,1	0,078
Agudo	31% (22)	38% (27)	0,73	0,36;1,46	0,377
Subagudo	31% (22)	9,9% (7)	4,10	1,62;10,3	0,002
Crónico	63,4% (45)	59,2% (42)	1,19	0,60;2,35	0,605
CLASI 8 o mayor	70,4% (50)	40,8% (29)	3,44	1,72;6,91	0,000
Actividad	74,6% (53)	54,9% (39)	2,41	1,18;4,91	0,014
Daño	67,6% (48)	43,7% (31)	2,69	1,36;5,33	0,004
Eritema Malar	45,1% (32)	45,1% (32)	1,00	0,51;1,93	1,000
Rash Discoide	38% (27)	33,8% (24)	1,20	0,60;2,38	0,600
Fotosensibilidad	94,4% (67)	83,1% (59)	3,40	1,04;11,1	0,034
Ulceras orales	11,3% (8)	9,9% (7)	1,16	0,39;3,39	0,785
Artralgias	71,8% (51)	47,9% (34)	2,77	1,38;5,56	0,004
Artritis	69% (49)	39,4% (28)	3,42	1,71;6,83	0,000
Serositis	21,1% (15)	7% (5)	3,53	1,20;10,3	0,016
Pleuritis	16,9% (12)	7% (5)	2,68	0,89;8,07	0,070
Pericarditis	12,7% (9)	5,6% (4)	2,43	0,71;8,29	0,146
Nefropatía	52,1% (37)	29,6% (21)	2,59	1,29;5,16	0,006
Alteraciones neurológicas	21,1% (15)	8,5% (6)	2,90	1,05;7,98	0,033
Convulsiones	8,5% (6)	7% (5)	1,21	0,35;4,19	0,754
Psicosis	15,5% (11)	5,6% (4)	3,07	0,92;10,1	0,056
Comorbilidad reumatológica	32,4% (23)	28,2% (20)	1,22	0,59;2,50	0,584
Alteraciones hematológicas	84,5% (60)	52,1% (37)	5,01	2,26;11,08	0,000
Anemia hemolítica	52,1% (37)	33,8% (24)	2,13	1,08;4,19	0,028
Leucopenia	54,9% (39)	28,2% (20)	3,10	1,54;6,24	0,001
Linfopenia	53,5% (38)	26,8% (19)	3,15	1,56;6,36	0,001

Trombocitopenia	12,7% (9)	7% (5)	1,91	0,60;6,03	0,260
Alteraciones inmunológicas	98,6% (70)	77,5% (55)	20,3	2,61;158	0,000
Anti DNA positivo	67,6% (48)	35,2% (25)	3,84	1,91;7,70	0,000
Anti RNP positivo	39,4% (28)	26,8% (19)	1,78	0,87;3,62	0,108
Anti Sm positivo	28,2% (20)	16,9% (12)	1,92	0,86;4,32	0,108
Anti Ro positivo	40,8% (29)	28,2% (20)	1,76	0,87;3,54	0,112
Anti La positivo	16,9% (12)	4,2% (3)	4,61	1,24;17,1	0,014
Anticuerpos antifosfolípido	8,5% (6)	7% (5)	1,21	0,35;4,19	0,754
ANAS positivo	100% (71)	73,2% (52)	-----	-----	0,000
Corticoide tópico	64,8% (46)	54,9% (39)	1,51	0,76;2,96	0,231
Inhibidor calcineurina	22,5% (16)	8,5% (6)	3,15	1,15;8,60	0,020
Corticoide oral	85,9% (61)	56,3% (40)	4,72	2,08;10,6	0,000
Antimalárico	100% (71)	83,1% (59)	-----	-----	0,000
Azatioprina	53,5% (38)	19,7% (14)	4,68	2,21;9,90	0,000
Metotrexato	28,2% (20)	19,7% (14)	1,59	0,73;3,48	0,238
Micofenolato	16,9% (12)	12,7% (9)	1,40	0,55;3,56	0,478
Retinoide oral	1,4% (1)	0% (0)	-----	-----	0,316
Talidomida	1,4% (1)	1,4% (1)	1,00	0,06;16,3	1,000
Inmunoglobulina IV	2,8% (2)	1,4% (1)	2,02	0,18;22,8	0,560
Biológico	5,6% (4)	5,6% (4)	1,00	0,24;4,16	1,000

3.7 Factores asociados en el análisis multivariado

Fueron introducidos en el modelo de regresión logística binaria con el método de Wald pasos hacia atrás las variables que presentaron asociados en el análisis bivariado: alteraciones inmunológicas, lesiones ubicadas en el tronco, lesiones ubicadas en los miembros superiores, alteraciones hematológicas, corticoide oral, azatioprina, anti La positivo, lupus subagudo, anti DNA positivo, CLASI igual o mayor a 8, artritis, fotosensibilidad, linfopenia, calcineuria, leucopenia, lesiones tipo placa, alteraciones neurológicas, artralgias, daño del CLASI igual o mayor a 3, nefropatía, actividad del CLASI igual o mayor a 4, anemia hemolítica, ANAS positivo y antimalárico.

Fueron seleccionados por el modelo de regresión logística binaria controlando factores de confusión como probables factores de riesgo en orden de importancia: Lesiones ubicadas en el tronco OR 5,08 (IC 95; 1,76; 14,6), lesiones ubicadas en las extremidades superiores OR 4,52 (IC 95; 1,75; 11,6), alteraciones hematológicas OR 4,24 (IC 95; 1,23;

14,5) y puntaje de daño CLASI igual o mayor a 3 OR 3,48 (IC 95; 1,29; 9,38). (ver tabla 3.7 para demás resultados del análisis multivariado).

Tabla 3.7 Factores asociados en el análisis multivariado

Variable	OR ajustado	IC 95%	Valor p
Tronco	5,08	1,76-14,6	0,003
Extremidades superiores	4,52	1,75-11,6	0,002
CLASI Daño 3 o más	3,48	1,29-9,38	0,013
Alteraciones hematológicas	4,24	1,23-14,5	0,021

4. Conclusiones y recomendaciones

4.1 Conclusiones

Los pacientes con lupus cutáneo pueden o no desarrollar lupus eritematoso sistémico a lo largo de su vida (21); dentro de este espectro de enfermedad existen algunos pacientes quienes nunca progresarán a enfermedad sistémica y otros que sí lo harán con mayor o menor grado de compromiso multiorgánico (1). Por lo anterior, cobra importancia encontrar indicadores de alto riesgo de conversión a LES que ayuden a determinar con mayor exactitud en qué punto del espectro se encuentra cada paciente.

En este estudio se evaluaron las características clínicas y de laboratorio de 71 pacientes con lupus cutáneo que desarrollaron lupus eritematoso sistémico (casos), comparándolas con 71 pacientes con lupus cutáneo que no lo desarrollaron durante el seguimiento (controles). Dentro de los criterios de exclusión se incluyeron diagnóstico de LES previo al de LEC, seguimiento menor a seis meses y presencia de neoplasia activa. Ambos grupos estuvieron compuestos en su mayoría por mujeres con 76,1% en los casos y 87,3% en los controles, con una media de edad de 42,4 Vs 44,1 años, sin diferencia estadísticamente significativa en esta u otras características demográficas entre ambos grupos.

El análisis de ambos grupos permitió identificar como principales factores asociados al desarrollo de LES la localización de lesiones en tronco (OR 5.08, IC 95% 1,76-14,6, $p=0,003$) y miembros superiores (OR 4.52, IC 95% 1,75-11,6, $p=0,002$), un puntaje de daño CLASI mayor o igual a 3 (OR 3.48, IC 95% 1,29-9,38, $p=0,013$) y la presencia de alteraciones hematológicas (OR 4.24, IC 95% 1,23-14,5, $p=0,021$).

Con respecto a la localización de las lesiones (tronco y miembros superiores); esta es la distribución clásica del lupus discoide generalizado (es decir con lesiones por debajo del cuello), el cual se ha descrito como altamente prevalente en pacientes con LEC de poblaciones europeas y asiáticas previamente estudiadas (20),(23,26,31), lo cual es concordante con nuestro hallazgo. Adicionalmente esta localización también se podría explicar, ya que el 31% de los pacientes que desarrollaron LES en nuestro estudio tenían diagnóstico de lupus subagudo (en el cual las lesiones se localizan en tronco y extremidades superiores), de hecho, la presencia de LECS tuvo un OR de 4.1 para desarrollo de LES, aunque no se identificó como factor de riesgo independiente en el análisis multivariado.

En cuanto al CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index), es una puntuación específica para LEC que permite medir por separado el nivel de actividad y daño de la enfermedad (16); fue diseñado como un instrumento para medir la respuesta terapéutica, lo cual se refleja en cambios en el puntaje de actividad (19). Encontramos que un puntaje de daño mayor o igual a 3 se asocia con mayor riesgo de desarrollo de LES. Llama la atención que sea el daño, más que la actividad lo que incrementa este riesgo; aunque es una ventaja; ya que el puntaje de daño tiende a permanecer estable en el tiempo, mientras que el de actividad varía según el tratamiento recibido o la fase de la enfermedad en que se encuentre el paciente. Esto podría indicar que los ciclos sucesivos de reactivación y remisión en piel, más que la actividad sostenida son los que crean el ambiente propicio para la autoinmunidad y el compromiso de otros órganos. Adicionalmente, en nuestro estudio los pacientes con LEC que desarrollaron LES requirieron mayor tiempo hasta el diagnóstico de la enfermedad en piel, lo cual hace pensar que se trataba de presentación atípicas o que iniciaban de forma indolente demorando la consulta del paciente hasta cuando ya presentaban secuelas permanentes. Nuestro hallazgo es concordante con el único otro estudio que a la fecha ha incluido el CLASI como factor predictor de desarrollo de LES; realizado por Walocko et al (31), quienes asociaron un puntaje de daño 5 con la progresión a enfermedad sistémica (los resultados definitivos de este estudio están pendientes para publicar en Noviembre de 2021).

La presencia de compromiso hematológico en conjunto fue el otro factor fuertemente asociado a desarrollo de LES, lo cual concuerda con un estudio previo realizado por Wiczorek et al (26). Otros autores habían señalado que la anemia, leucopenia y

persistencia de dichas alteraciones en el tiempo también podrían ser factores de riesgo (22,23,25,26), sin embargo estos no fueron identificados como factores de riesgo independientes en nuestro estudio (sí en el análisis bivariado). Podría proponerse que la presencia de cualquier tipo de alteración hematológica en LEC refleja un fenotipo de autoinmunidad sistémica quiescente que podría servir como bandera roja en dichos pacientes.

Otros hallazgos adicionales fueron más frecuentes o severos en los casos que en los controles y aunque su poder estadístico fue menor, podrían servir como indicadores tempranos de progresión a enfermedad sistémica: lesiones tipo placa 71,8% Vs 46,5% ($p=0,002$); lupus subagudo 31% Vs 9,9% ($p=0,002$); CLASI total 13,7 Vs 7,9 ($p=0,003$), CLASI actividad 8,4 Vs 5,1 ($p=0,000$); fotosensibilidad 94,4%Vs 83,1% ($p=0,034$); artralgias 71,8% Vs 47,9% ($p=0,004$); artritis 69% Vs 39,4% ($p=0,000$); nefropatía 52,1% Vs 29,6% ($p=0,006$); alteración neurológica 21,1% Vs 8,5% ($p=0,033$); anemia hemolítica 52,1% Vs 33,8% ($p=0,028$); leucopenia 54,9% Vs 28,2% ($p=0,001$); linfopenia 53,5% Vs 26,8% ($p=0,001$); alteraciones inmunológicas en conjunto 98,6% Vs 77,5% ($p=0,000$); anti-DNA positivo 67,6% Vs 35,2% ($p=0,000$).

En cuanto al compromiso de otros sistemas como articular, neurológico y renal; aunque su presencia fue más frecuente en los casos que en los controles, no se encontró en el análisis multivariado una asociación fuerte e independiente entre estas alteraciones y el desarrollo de LES. Esto entraría en contraposición con estudios previos que han asociado principalmente el compromiso articular a la enfermedad sistémica (22,24,25). Los hallazgos, sin embargo, no sorprenden, puesto que refuerzan la hipótesis de que los pacientes con LEC suelen presentar fenotipos menos severos de enfermedad cuando desarrollan LES (26,32,33), incluso que la presencia de LED podría ser un factor protector de compromiso renal (34). Otra posible explicación sería que la presencia de artralgias/artritis denote un LES aún no diagnosticado, más que un riesgo elevado de progresar a este.

En estudios previos se habían propuesto como otras posibles variables la presencia de alteraciones inmunológicas (específicamente ANAs y anti- ADN a títulos altos o persistentemente elevados) (22–26) y la fotosensibilidad. Estos factores también podrían

acarrear un mayor riesgo de desarrollar LES, aunque en nuestro estudio no demostraron poder estadístico como factores de riesgo independientes.

Dentro de las ventajas del nuestro estudio están las siguientes: 1. A la fecha, es el que ha contado con la mayor cantidad de pacientes de LEC que desarrollaron LES. 2. Nuestro estudio incluyó una buena cantidad de pacientes con LEC diferente del discoide, lo cual facilitaría extrapolar los resultados a los pacientes que presentan variedades de lupus cutáneo distintas. 3. Por tratarse de un estudio de casos y controles se pudieron analizar gran cantidad de variables durante el periodo de seguimiento a pesar de tratarse de un evento relativamente raro. Adicionalmente el hecho de que los hallazgos fueran concordantes con los de estudios previos de cohortes, fortalece más aún la sospecha de que estas características identificadas estén de alguna forma relacionadas con la génesis de la enfermedad sistémica. 4. Las variables encontradas son en su mayoría clínicas y de fácil aplicación en la práctica diaria para identificar los pacientes en riesgo de desarrollar LES.

Dentro de las limitaciones del estudio están su carácter retrospectivo, diferencias entre los tratamientos recibidos por los pacientes y disparidad entre los periodos de seguimiento. Además, por tratarse de un estudio de casos y controles existe posibilidad de sesgos; especialmente de selección por la definición de caso: sin embargo el análisis reveló que se trató de una población homogénea y la comparabilidad de los hallazgos con estudios previamente realizados, indica que las diferencias encontradas tienen relevancia estadística y clínica real más allá del azar.

4.2 Recomendaciones

En los pacientes en quienes se realiza un diagnóstico de lupus cutáneo debe evaluarse al inicio y de forma periódica la presencia de lesiones en tronco y miembros superiores, compromiso hematológico y un puntaje de daño en el CLASI mayor o igual a 3; ya que estas características se asocian al desarrollo de lupus eritematoso sistémico en el curso de la enfermedad. Quienes ya presenten alguno de estos factores deben ser estudiados adicionalmente para descartar un LES subclínico y poder iniciar intervenciones tempranas.

A. Anexo 1: Tabla de operacionalización de variables

<i>Variable</i>	Definición operacional	Naturaleza	Escala	Categoría
Edad	Edad descrita en historia clínica	Cuantitativa	Razón Discreta	Años cumplidos
Sexo	Sexo descrito en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Hombre 2. Mujer
Tipo de afiliación	Tipo de afiliación al sistema de salud registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Policotómica	1. Subsidiado 2. Contributivo 3. Vinculado.
Procedencia	Procedencia registrada en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Rural 2. Urbana
Grupo caso	Pacientes con lupus cutáneo que desarrollaron LES registrados en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Grupo control	Pacientes con lupus cutáneo que no desarrollaron LES registrada en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Lupus eritematoso sistémico	Diagnóstico de LES registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Lupus cutáneo	Lupus cutáneo diagnosticado por dermatólogo descrito en historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Tiempo de evolución de la enfermedad	Tiempo de evolución de la enfermedad registrado en la historia clínica	Cuantitativa	Razón Discreta	Meses
Tipo de lesión cutánea	Semiología de la lesión cutánea registrada en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Policotómica	Tipo específico de lesión (Ej; Placa, Macula, Ulcera, etc)
Región comprometida por la lesión cutánea	Región descrita en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Policotómica	1. Cabeza y cuello. 2. Tronco. 3. Extremidades superiores. 4. Extremidades inferiores. 5. Áreas especiales (Genitales, Cuero cabelludo, palmas de manos o plantas de los pies).
Clasificación de Gilliam	Clasificación descrita en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Policotómica	Tipo específico de clasificación (Ej; agudo, subagudo, cronico, etc).
Índice de severidad del lupus cutáneo	Puntuación de CLASI registrada en la historia clínica	Cuantitativa	Razón Discreta	1,2,3.....70

Eritema Malar	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Rash discoide	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Fotosensibilidad	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Ulceras orales	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Artralgias	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Artritis	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Serositis	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Pleuritis	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Pericarditis	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Nefropatía	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Alteraciones neurológicas	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Convulsiones	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Psicosis	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Alteraciones hematológicas	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Anemia hemolítica	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Leucopenia	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Linfopenia	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Trombocitopenia	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Alteraciones inmunológicas	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Anti DNA positivo	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Anti Sm positivos	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Anticuerpos antifosfolípido	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Anticuerpos antinucleares positivos	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Tratamiento con corticoide tópico	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Tratamiento con calcineurina	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Tratamiento con corticoide oral	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Tratamiento con antimalarico	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Tratamiento con metotrexato	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Tratamiento con retinoide oral	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente
Tratamiento con biológico	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Presente 2. Ausente

Bibliografía

1. Méndez-Flores S, Tinoco-Fragoso F, Hernández-Molina G. Artículos de revisión Lupus eritematoso cutáneo, una entidad multidimensional Cutaneous lupus erythematosus, a multidimensional entity. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53(6):764–72.
2. Powers DB. Systemic Lupus Erythematosus and Discoid Lupus Erythematosus. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2008;20(4):651–62.
3. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *J Autoimmun* [Internet]. 2018/11/16. 2019 Jan;96:1–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30448290>
4. Tull TJ, Pink AE, Benton EC, D’Cruz D. Cutaneous lupus erythematosus. *Br J Hosp Med*. 2015;76(11):C162–5.
5. Hernández Zapata LJ, Alzate Vanegas SI, Eraso RM, Yepes Delgado CE. Lupus, «un cáncer pero más chiquito». Percepciones del lupus eritematoso sistémico en adolescentes próximos a la transición. *Rev Colomb Reumatol*. 2018;25(3):151–60.
6. Hejazi EZ, Werth VP. Cutaneous Lupus Erythematosus: An Update on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(2):135–46.
7. Zhu TY, Tam LS, Li EK. Cost-of-illness studies in systemic lupus erythematosus: A systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 May;63(5):751–60.
8. Peláez I, Cuervo F, Angarita I, Londo J, Giraldo R, Camilo J, et al. Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia , según estrategia COPCORD-Asociación prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 a nos. *Rev Colomb Reumatol*. 2018;5(4):245–56.
9. Fernández D, Rincon-Riaño D, Bernal-Macías S, Dávila J, Rosselli D. Prevalencia y características demográficas del Lupus Eritematoso Sistémico, Miopatía Inflamatoria, Osteoporosis, Polimialgia Reumática, Síndrome Sjögren y Vasculitis en Colombia, según información del Sistema Integral de Información de la Protección Socia. 2017.
10. Fors Nieves CE, Izmirly PM. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2016 Apr;18(4):21.

11. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among “Hispanics”. *Medicine (Baltimore)*. 2004 Jan;83(1):1–17.
12. Cavallasca JA, Del Rosario Maliandi M, Sarquis S, Nishishinya MB, Schwartz A, Capdevila A, et al. Outcome of patients with systemic rheumatic diseases admitted to a medical intensive care unit. *J Clin Rheumatol Pract reports Rheum Musculoskelet Dis*. 2010 Dec;16(8):400–2.
13. Aguirre-Valencia D, Suárez-Avellaneda A, Ocampo-Piraquive V, Posso-Osorio I, Naranjo-Escobar J, Nieto-Aristizábal I, et al. Mortality in patients with systemic lupus erythematosus in Colombia: a case series. *Clin Rheumatol*. 2019 Jul;38(7):1865–71.
14. Walling H, Sontheimer R. Cutaneous lupus erythematosus: Issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(6):365–81.
15. Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2005 Jun;4(5):296–302.
16. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2014;48–49:14–9.
17. Kuhn A, Amler S, Beissert S, Böhm M, Brehler R, Ehrchen J, et al. Revised Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (RCLASI): A modified outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2010;163(1):83–92.
18. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakharzadeh S, et al. Outcome Instrument for Cutaneous Lupus Erythematosus. *J Invest Dermatol*. 2005;125(5):889–94.
19. Bonilla-Martinez ZL, Albrecht J, Troxel AB, Taylor L, Okawa J, Dulay S, et al. The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: A responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2008;144(2):173–80.
20. Chong BF, Song J, Olsen NJ. Determining risk factors for developing systemic lupus erythematosus in patients with discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2012 Jan;166(1):29–35.
21. Grönhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus and the association with systemic lupus erythematosus: a population-based cohort of 1088 patients in Sweden. *Br J Dermatol*. 2011 Jun;164(6):1335–41.
22. Callen JP. Chronic cutaneous lupus erythematosus. Clinical, laboratory, therapeutic, and prognostic examination of 62 patients. *Arch Dermatol*. 1982 Jun;118(6):412–6.
23. Healy E, Kieran E, Rogers S. Cutaneous lupus erythematosus--a study of clinical

- and laboratory prognostic factors in 65 patients. *Ir J Med Sci.* 1995;164(2):113–5.
24. Insawang M, Kulthanan K, Chularojanamontri L, Tuchinda P. Discoid lupus erythematosus: Description of 130 cases and review of their natural history and clinical course. *J Clin Immunol Immunopathol Res.* 2010;2(1):1–8.
 25. Murphy B, McCourt C, O’Kane D. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus in patients with cutaneous lupus: a retrospective review. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(2):e26–7.
 26. Wieczorek IT, ProPERT KJ, Okawa J, Werth VP. Systemic symptoms in the progression of cutaneous to systemic lupus erythematosus. *JAMA Dermatology.* 2014;150(3):291–6.
 27. Durosaro O, Davis MDP, Reed KB, Rohlinger AL. Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965-2005: a population-based study. *Arch Dermatol.* 2009 Mar;145(3):249–53.
 28. Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E, Amato L, Fabbri P. The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus--the Italian experience. *Lupus.* 2000;9(6):417–23.
 29. Ng PP, Tan SH, Koh ET, Tan T. Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus in a tertiary referral centre in Singapore. *Australas J Dermatol.* 2000 Nov;41(4):229–33.
 30. SCOTT A, REES EG. The relationship of systemic lupus erythematosus and discoid lupus erythematosus; a clinical and hematological study. *AMA Arch Derm.* 1959 Apr;79(4):422–35.
 31. Walocko F, Black S, Anderson S, Li X, Adams-Huet B, Chong B. Worsening skin damage in patients with cutaneous lupus erythematosus may predict development of systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.020>
 32. Flynn A, Gilhooley E, O’Shea F, Wynne B. The use of SLICC and ACR criteria to correctly label patients with cutaneous lupus and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2018;37(3):817–8.
 33. Tiao J, Feng R, Carr K, Okawa J, Werth VP. Using the American College of Rheumatology (ACR) and Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) criteria to determine the diagnosis of systemic lupus erythematosus (SLE) in patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE). *J Am Acad Dermatol.* 2016 May;74(5):862–9.
 34. Pons-Estel GJ, Aspey LD, Bao G, Pons-Estel BA, Wojdyla D, Saurit V, et al. Early discoid lupus erythematosus protects against renal disease in patients with systemic lupus erythematosus: Longitudinal data from a large Latin American cohort. *Lupus.* 2017;26(1):73–83.