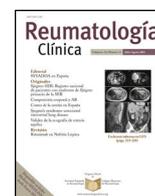




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Manifestaciones cutáneas en pacientes con lupus eritematoso sistémico: formas al inicio de la enfermedad y durante el seguimiento. Análisis retrospectivo



Máximo Cosentino*, María Victoria Martire, Lucila García y Mercedes Argentina García

Servicio de Reumatología, Hospital Interzonal General de Agudos San Martín, La Plata, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de abril de 2022

Aceptado el 4 de noviembre de 2022

On-line el 6 de abril de 2023

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Compromiso cutáneo

Clasificación de Gilliam

Compromiso articular

R E S U M E N

Objetivo: Describir el compromiso cutáneo (CC) en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) al inicio de la enfermedad y durante el seguimiento. Determinar factores asociados a dicho compromiso al comienzo de la enfermedad.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, de centro único, en pacientes con diagnóstico de LES (ACR 97 o SLICC 2012). Se utilizó la clasificación de Gilliam modificada para el CC. Se realizó estadística descriptiva y análisis bivariado y multivariado para evaluar los factores asociados al compromiso cutáneo.

Resultados: Se incluyeron 149 pacientes (91,3% mujeres) con una mediana de edad al diagnóstico de 33 años. El CC al inicio de la enfermedad ocurrió en 125 pacientes (83,9%), seguido por compromiso articular en 120 (80,5%). Las lesiones no específicas fueron más frecuentes que las específicas: 92,8% versus 66,4%, respectivamente. En el análisis bivariado, la mayor demora al diagnóstico, la presencia de compromiso articular, la menor presencia de trombocitopenia y la mayor puntuación de SLEDAI-2K se asociaron con la presencia de CC al inicio de la enfermedad. En el análisis multivariado, la variable que se mantuvo asociada de manera independiente fue el compromiso articular (OR: 2,8; IC95%: 1,1-7,5; $p=0,04$). Durante el seguimiento, 4/24 pacientes que no habían presentado CC al diagnóstico y 51/125 pacientes que sí lo presentaron tuvieron al menos un nuevo episodio cutáneo (rango: 1-5 brotes).

Conclusiones: Nuestro estudio demuestra la alta frecuencia de pacientes que presentan compromiso cutáneo en el LES, tanto en el diagnóstico como evolutivamente, y confirma los datos reportados previamente en cuanto a la existencia de un fenotipo cutáneo-articular.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Cutaneous manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: Forms at the beginning of the disease and during follow-up. Retrospective analysis

A B S T R A C T

Keywords:

Systemic lupus erythematosus

Skin involvement

Gilliam classification

Joint involvement

Objectives: To describe skin involvement (SI) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) at onset and during follow-up of the disease and to determine factors associated with SI at lupus diagnosis.

Materials and methods: Retrospective, observational, and descriptive study, from a single centre in patients diagnosed with SLE (ACR 1982-97 or SLICC 2012 criteria). The modified Gilliam classification for SI was used. Descriptive statistics and bivariate and multivariate analysis were performed to evaluate the factors associated with SI at diagnosis of the disease.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maxic.330@hotmail.com (M. Cosentino).

Results: A total of 149 patients were included, 91.3% women, with a median age at diagnosis of 33 years. SI at onset of the disease occurred in 125 patients (83.9%), followed by joint involvement in 120 cases (80.5%). Non-specific skin lesions were more frequent than specific lesions, 92.8% versus 66.4%, respectively. In the bivariate analysis, a longer delay to diagnosis, the presence of joint involvement, a lower presence of thrombocytopenia, and a higher SLEDAI-2K score were associated with the presence of SI at onset of the disease. In the multivariate analysis, the variable that remained independently associated was joint involvement (OR: 2.8; 95% CI: 1.1–7.5; $P = .04$). During follow-up, 4/24 patients who had not presented SI at diagnosis and 51/125 patients who had, had at least one new skin flare (range: 1–5 outbreaks).

Conclusions: Our study demonstrates the high frequency of skin involvement in SLE, both diagnostically and evolutionarily, and confirms previously reported data regarding the existence of a skin-articular phenotype.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multiorgánica con una incidencia global que varía entre 1–10 casos por 100.000 habitantes/año¹.

Dentro del amplio espectro de manifestaciones clínicas de LES, el compromiso musculoesquelético es reportado como el más frecuente (80–95%), seguido por el compromiso cutáneo en el 60–85% de los casos^{2–4}, siendo este último el primer signo de la enfermedad en el 23–28% de los casos^{5,6}.

Desde hace muchos años, el compromiso cutáneo en LES ha sido clasificado por Gilliam y Sontheimer⁷ —según la ausencia o la presencia de un patrón histológico (dermatitis de interfase)— en lesiones cutáneas no específicas de lupus eritematoso (LE) y lesiones cutáneas específicas de LE, respectivamente. Las lesiones específicas se subdividen en lupus eritematoso cutáneo (LEC) agudo (LECA), subagudo (LECS) y crónico (LECC). Esta clasificación original ha experimentado cambios a lo largo del tiempo, generando lo que se denomina actualmente Clasificación de Gilliam modificada⁸, la cual es utilizada en la mayoría de los estudios clínicos^{9,10}.

En el grupo de lesiones no específicas se incluyen un gran número de manifestaciones, entre las que destacan las vasculares (vasculitis leucocitoclástica, livedo reticular, fenómeno de Raynaud y eritromelalgia), la alopecia no cicatrizal, las lesiones orales y las úlceras en los miembros inferiores⁸.

Un tema de interés dentro del dominio cutáneo es que se han observado asociaciones entre algunos tipos de este compromiso con otras variables clínicas, diferentes grados de actividad sistémica y la presencia de autoanticuerpos^{7,11,12}.

El objetivo del presente estudio es describir el compromiso cutáneo en pacientes con LES tanto al comienzo como durante la evolución de la enfermedad, evaluar factores asociados a dicho compromiso al comienzo, y describir los tratamientos utilizados.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo a partir de la revisión de historias clínicas de pacientes con LES asistidos en el servicio de Reumatología del HIGA San Martín de La Plata entre el año 2000 y el 2019. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con un inicio de la enfermedad de corto plazo (< 12 meses) y con el diagnóstico de LES realizado en nuestro centro, que cumplían los criterios de clasificación ACR 1997 modificados¹³ o SLICC 2012¹⁴ para LES. Se excluyeron aquellos pacientes que tuvieron el diagnóstico de LES en otro centro, lo que no permitió obtener datos objetivos del inicio de la enfermedad. También se excluyeron pacientes con otra enfermedad del tejido conectivo asociada (esclerosis sistémica, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, miopatía inflamatoria idiopática, espondiloartritis y vasculitis

sistémica), enfermedad cutánea primaria como psoriasis, pénfigo o vitíligo, y pacientes con lupus inducido por drogas.

Se consignaron los datos sociodemográficos, los dominios clínicos, las comorbilidades y los parámetros de laboratorio (hemograma, perfil inmunológico, complemento —C3 y C4—, eritrosedimentación [ERS] y proteína C reactiva [PCR]) al comienzo de la enfermedad. Dentro del perfil inmunológico se incluyeron: anticuerpos antinucleares (ANA) detectados por inmunofluorescencia (IF), anticuerpos anti-dsDNA, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Smith (Sm), anti-cardiolipina (aCL), anti-beta-2 glucoproteína I (B2GPI) detectados por ELISA y el anticoagulante lúpico (AL) mediante las técnicas sugeridas por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH)¹⁵.

Luego, los pacientes se clasificaron en dos grupos: con y sin compromiso cutáneo al comienzo de la enfermedad. Los tipos de compromiso cutáneo se clasificaron de acuerdo a la clasificación de Gilliam modificada⁵.

Se registraron los eventos cutáneos que ocurrieron a lo largo del seguimiento, en ambos grupos. Para las lesiones del subtipo LECA y las no específicas se registró como nuevo evento cuando el tipo de brote cutáneo era distinto al previo, o si era la misma lesión, cuando esta había presentado un período de remisión mínimo de 4 semanas. Los tipos de LECS y LECC se consideraron como únicos eventos a lo largo del seguimiento, excepto si el nuevo episodio se presentó en otra localización o con otras características.

Se determinó al comienzo de la enfermedad el grado de actividad sistémica mediante el índice de actividad de la enfermedad LES 2000 (SLEDAI-2K)¹⁶.

Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro centro, siguiendo las recomendaciones de la Declaración de Helsinki (1964). Al tratarse de un estudio de revisión de historias clínicas, no se consideró necesario un consentimiento informado otorgando confidencialidad a los datos. Número de protocolo HSMLP2022/0069.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva utilizando media y desvío estándar (DE) o mediana y percentilo 25–75 (p25–75) según distribución para las variables continuas; para variables dicotómicas se usó frecuencia y porcentaje (%).

Las comparaciones entre los grupos (pacientes con y sin lesiones cutáneas al inicio de la enfermedad) se realizaron utilizando chi-cuadrado (χ^2) o prueba exacta de Fisher para variables dicotómicas, y prueba t de Student o Mann-Whitney para variables continuas. Se realizó una regresión logística para evaluar los factores asociados

Tabla 1
Datos demográficos, comorbilidades y perfil de anticuerpos del total de pacientes

	n = 149
Datos demográficos	
Sexo femenino, n (%)	136 (91,3)
Edad al diagnóstico en años, mediana (p25-75)	33 (22-45,5)
Demora en el diagnóstico en meses, mediana (p25-75)	5 (2-12)
Tiempo de seguimiento en meses, mediana (p25-75)	45 (14-72)
Comorbilidades	
Hipotiroidismo, n (%)	26 (17,4)
Hipertensión, n (%)	17 (11,4)
Dislipemia, n (%)	6 (4)
Diabetes, n (%)	4 (2,7)
Tabaquismo, n (%)	14 (9,4)
Perfil de anticuerpos	
ANA, n (%)	149 (100)
Anti-Smith, n (%)	59/142 (41,5)
Anti-Ro, n (%)	53/142 (37,3)
Anti-La, n (%)	22/141 (15,6)
Anti-RNP, n (%)	50/138 (36,2)
aCL, n (%)	35/107 (32,7)
AL, n (%)	29/97 (29,9)
B2GPI, n (%)	18/100 (18)

aCL: anti-cardiolipina; AL: anticoagulante lúpico; ANA: anticuerpos antinucleares; B2GPI: anti-beta-2 glucoproteína I.

de manera independiente a la presencia de compromiso cutáneo al inicio del LES.

Resultados

Se incluyeron 149 pacientes, de los cuales 136 (91,3%) eran mujeres, con una mediana de edad al diagnóstico de 33 años (22-45,5), demora en el diagnóstico de 5 meses (2-12) y tiempo mediano de seguimiento de 45 meses (14-72). Todos los pacientes presentaron ANA positivo. En relación con los parámetros de actividad al inicio de la enfermedad, el anti-dsDNA fue positivo en 70/138 (50,7%), C3 bajo en 74/142 (52,1%) y C4 bajo en 95/142 (66,9%). En la [tabla 1](#) se observan los datos demográficos, las comorbilidades y el perfil inmunológico del total de pacientes. La mediana del score SLEDAI-2K al diagnóstico fue de 9 puntos (6-14).

En cuanto a las manifestaciones clínicas presentadas al comienzo de la enfermedad, el compromiso cutáneo se presentó en 125 pacientes (83,9%), siendo el más frecuente, seguido en orden de menor frecuencia por el compromiso articular en 120 (80,5%), constitucional en 68 (45,6%), linfopenia en 49 (32,9%), renal en 40 (26,8%), serositis en 35 (23,5%), leucopenia en 34 (22,8%), trombocitopenia en 31 (20,8%), anemia hemolítica en 17 (11,4%), sistema nervioso en 16 (10,7%), pulmonar en 2 (1,3%) y gastrointestinal en 1 paciente (0,7%).

En relación con los tipos de compromiso cutáneo al inicio ([tabla 2](#)), las lesiones inespecíficas fueron más frecuentes que las específicas: 92,8% versus 66,4%, respectivamente. En 74 pacientes (59,2%) se presentaron combinaciones de ambos tipos de lesiones. Cuarenta y dos de los pacientes presentaron solo manifestaciones inespecíficas, y 9, solo específicas. En cuanto a las lesiones específicas, la más frecuente fue el subtipo agudo en 79/125 (63,2%), seguido por el crónico en 6/125 (4,8%) y el subagudo en 2/125 (1,6%). Dentro de las lesiones no específicas se observó alopecia en 77/125 (61,6%), fenómeno de Raynaud en 48/125 (38,4%), úlceras orales en 47/125 (37,6%), y en menor frecuencia livedo reticular, vasculopatía, vasculitis leucocitoclástica, úlceras en miembros inferiores, urticaria, tromboflebitis y telangiectasias periungueales. Todos los casos de vasculitis leucocitoclástica, LECS y LECC fueron diagnosticados por biopsia. En el resto de los pacientes el diagnóstico fue clínico. Los hallazgos histológicos no se describen, ya que no se encontraba dentro de los objetivos del presente estudio.

Tabla 2
Tipos y frecuencia de compromiso cutáneo al inicio de la enfermedad

Manifestaciones cutáneas	n = 125 (100%)
Lesiones cutáneas específicas de LE	
LECA	83 (66,4)
o Rash malar	79 (63,2)
o Eritema generalizado	73 (58,4)
LECS	13 (10,4)
LECC	2 (1,6)
o Discoide clásico	6 (4,8)
o Paniculitis	5 (4)
o Paniculitis	1 (0,8)
Lesiones cutáneas no específicas de LE	
Vasculitis leucocitoclástica	116 (92,8)
Vasculopatía	5 (4)
Livedo reticular	7 (5,6)
Fenómeno de Raynaud	18 (14,4)
Úlceras mucosas	48 (38,4)
Alopecia	47 (37,6)
Urticaria	77 (61,6)
Úlceras en miembros inferiores	1 (0,8)
Tromboflebitis	2 (1,6)
Telangiectasias periungueal	1 (0,8)

LE: lupus eritematoso; LECA: lupus eritematoso cutáneo agudo; LECC: lupus eritematoso cutáneo crónico; LECS: lupus eritematoso cutáneo subagudo.

En el análisis bivariado ([tabla 3](#)), la mayor demora al diagnóstico, la presencia de compromiso articular, la menor presencia de trombocitopenia y una mayor puntuación de SLEDAI-2K se asociaron con la presencia de compromiso cutáneo al inicio de la enfermedad. No se encontraron diferencias en cuanto a: edad al diagnóstico, sexo, tabaquismo, ANA, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP, anti-dsDNA, hipocomplementemia, aCL, AL, B2GPI, FR, ERS, PCR, serositis, compromiso constitucional, renal y sistema nervioso, anemia hemolítica, leucopenia y linfopenia ($p > 0,05$). En el análisis multivariado ([tabla 3](#)), la variable que se mantuvo asociada de manera independiente fue el compromiso articular (OR: 2,8; IC 95%: 1,1-7,5; $p = 0,04$), mientras que no se mantuvo la asociación con retraso al diagnóstico y trombocitopenia.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el uso de tratamientos tanto para el CC como para otras manifestaciones entre ambos grupos al inicio ($p > 0,05$), siendo los más utilizados la hidroxiquina (130/145 [89,7%]) y los corticoides orales (121/145 [83,4%]), seguidos con mucha menor frecuencia por ciclofosfamida (27/145 [18,6%]), metotrexato (11/145 [7,6%]), azatioprina (10/144 [6,9%]) y micofenolato (5/145 [3,4%]).

Durante el seguimiento, el rango de brotes cutáneos fue de 1-5, siendo mayor en aquellos pacientes con compromiso cutáneo al inicio de la enfermedad. En la [figura 1](#) se muestra la distribución y el número de brotes cutáneos.

En relación con el primer brote, la mediana de tiempo de aparición desde el diagnóstico de LES fue de 22 meses (12-44), siendo el LECA (30/55 [54,5%]) la lesión específica más frecuente; las lesiones no específicas aparecieron en 41/55 (74,5%), presentando alopecia en 21/55 (38,2%), úlceras orales en 17/55 (30,9%) y fenómeno de Raynaud en 11/55 (20%). Un segundo brote cutáneo se observó en 17 pacientes, con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 41 meses (26-59), presentando el mismo porcentaje tanto de lesiones específicas como no específicas. Siete pacientes presentaron un tercer brote con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de 50 meses (33-80). En este caso, las manifestaciones específicas (85,7%) fueron más frecuentes que las no específicas (57,1%). Un cuarto y quinto brote se encontraron en 4 y 2 pacientes, respectivamente, con una media de tiempo de 98 meses (DE: ± 36) y 117 meses (DE: ± 71), respectivamente. En ambos casos el LECA fue el más frecuente. En los 85 brotes cutáneos totales registrados, los pacientes se encontraban, previo a dicho evento, en tratamiento para el LES en 69 (81,2%) casos con hidroxiquina, en 35 (41,2%) con glucocorticoides en dosis mayor de 7,5 mg/día, en 33 (38,8%)

Tabla 3
Factores asociados al compromiso cutáneo al inicio de la enfermedad. Análisis bivariado y regresión logística

Variables	Con compromiso cutáneo (n = 125)	Sin compromiso cutáneo (n = 24)	p	Análisis multivariado	
				OR (IC 95%)	p
Retraso diagnóstico en meses, mediana (p25-75)	5,5 (3-12)	2 (1-3,5)	0,04	1 (0,96-1)	0,72
Compromiso articular, n (%)	105 (84)	15 (62,5)	0,015	2,8 (1,1-7,5)	0,04
Trombocitopenia, n (%)	22 (18)	9 (37,5)	0,028	0,4 (0,15-1)	0,64
SLEDAI-2K mediana (p25-75)	9 (6-15)	6 (15,5-11,5)	0,023	–	–

aCL: anti-cardiolipina; AL: anticoagulante lúpico; ANA: anticuerpos antinucleares; B2GPI: anti-beta-2 glucoproteína I; ERS: eritrosedimentación; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva; SAF: síndrome antifosfolípido.

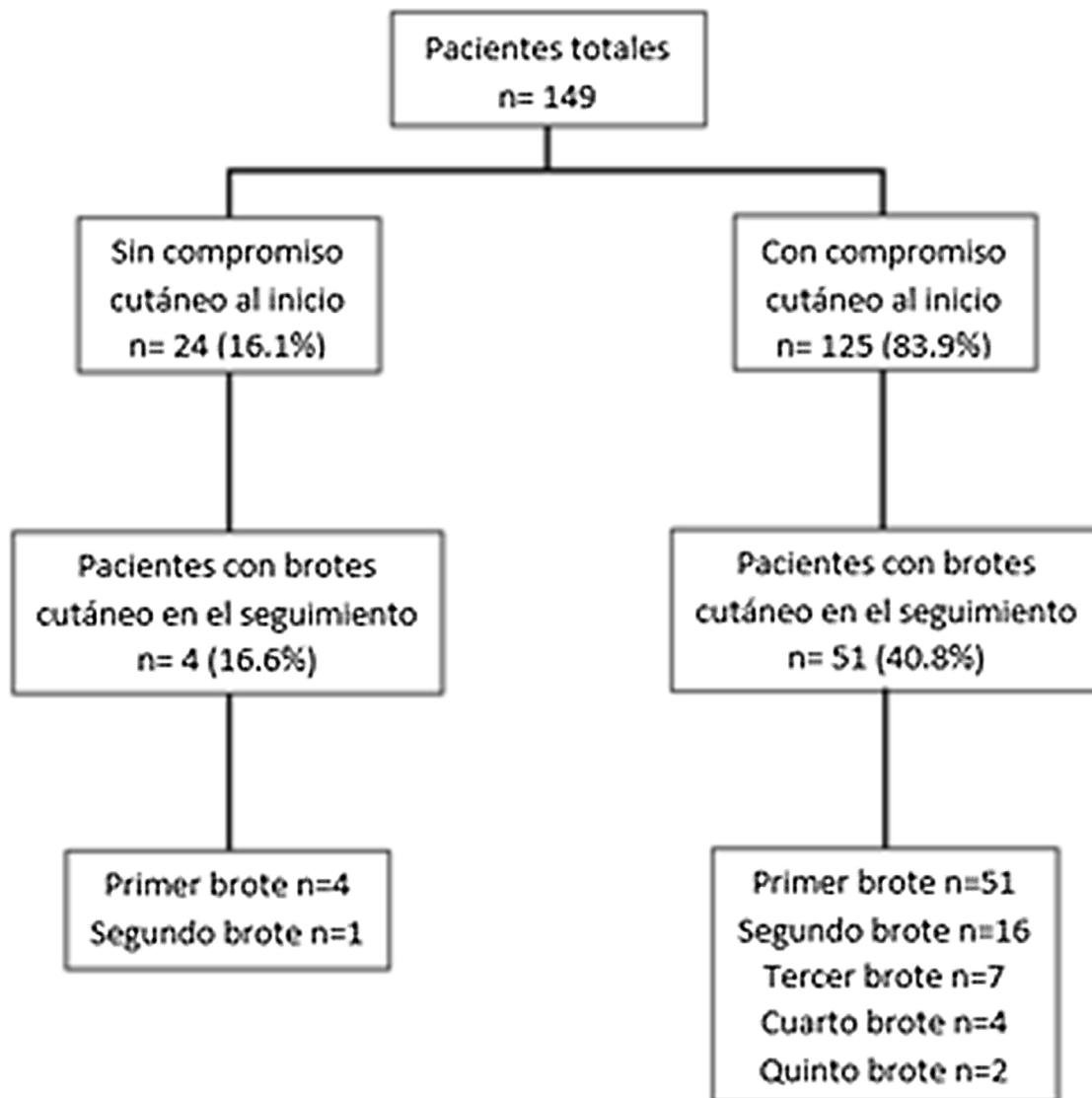


Figura 1. Distribución y número de brotes cutáneos durante el seguimiento.

en dosis menor de 7,5 mg/día, en 26 (30,6%) con azatioprina, y en menor frecuencia con micofenolato en 11 (13%), con metotrexato en 10 (11,7%), con ciclofosfamida en 6 (7%), y en un solo paciente con belimumab.

Discusión

En este estudio de pacientes con LES se observó que el compromiso clínico más frecuente al inicio de la enfermedad fue el cutáneo, seguido por el articular, con el cual se encontró una asociación estadísticamente significativa.

Una posible explicación a la mayor frecuencia de CC al inicio se encontraría asociada a que los pacientes incluidos en nuestra cohorte debían tener un inicio de su enfermedad de corto plazo, lo que puede derivar en una mayor atención y búsqueda por parte de los médicos de dicho compromiso en estos pacientes.

En relación con el tipo de lesiones y de acuerdo con los datos hallados por Gronhagen et al.⁹, registramos que las lesiones no específicas de LE predominaron, incluso al inicio de la enfermedad, probablemente debido a que se asociaron a estados activos¹⁷⁻¹⁹, como ocurre generalmente al momento de inicio del LES. Consistentemente con este hallazgo observamos que los pacientes cursaron

en más del 50% de los casos con anticuerpos anti-DNA positivo e hipocomplementemia, y la mediana del score SLEDAI-2K fue de 9 puntos.

En cuanto a las lesiones cutáneas específicas, el LECA fue el subtipo predominante al inicio de la enfermedad, mostrando valores superiores a descripciones previas, que varían entre el 30 y el 50%^{5,7,11,20}. La alta incidencia observada de rash malar coincide con lo descrito en la literatura, representando típicamente una de las primeras manifestaciones de LES, asociado a actividad sistémica^{3,4}.

La frecuencia de LECS y LECC en nuestro estudio fue inferior a lo reportado^{6,11,17,21}, hallazgo que puede estar relacionado a que ambos subtipos son más comúnmente observados como entidades cutáneas aisladas y se encuentran asociados a baja actividad sistémica de la enfermedad^{2,3,9,11}, lo cual podría redundar en una menor derivación a un servicio de reumatología. Por otra parte, el LECC presenta un bajo porcentaje de progresión a LES^{3,4,22}, lo que explicaría, en nuestra cohorte de lupus sistémico, la baja prevalencia. Además, ambos subtipos se han observado con mayor frecuencia en pacientes con LES de inicio tardío (> 50 años), grupo etario que no predominó en nuestro estudio⁵.

La alopecia fue la lesión no específica hallada en mayor porcentaje, al igual que en otros estudios, que informan una frecuencia entre el 40 y el 83% en pacientes con LES^{9,17}. Esta manifestación suele indicar actividad de la enfermedad⁵, y generalmente se asocia a otras manifestaciones cutáneas¹², como ocurrió en nuestro trabajo. La prevalencia del fenómeno de Raynaud y de úlceras orales coincidió con lo reportado previamente^{2,9,23}.

Si bien en la cohorte general el retraso en el diagnóstico fue bajo debido a los criterios de inclusión, los pacientes que presentaron compromiso cutáneo al inicio se asociaron a una mayor demora al diagnóstico, a compromiso articular, a menor presencia de trombocitopenia y a un mayor puntaje de SLEDAI-2K; sin embargo, en el análisis multivariado solo el compromiso articular se mantuvo asociado de forma independiente. Resultado similar se observó en un estudio realizado por Ghosh et al.¹⁸, donde evaluaron el perfil clínico e inmunológico de 55 pacientes con LES con compromiso cutáneo al debut de la enfermedad y encontraron que la manifestación sistémica asociada más frecuente fue el compromiso articular. Dos estudios que evaluaron patrones clínicos en LES utilizando un análisis de grupos obtuvieron la misma asociación. El primero, de Font et al.²⁰, realizado en una cohorte de 600 pacientes con LES, encontró superposición clínica entre el compromiso cutáneo y articular, junto con el compromiso renal, este último no objetivado en nuestro caso. El segundo estudio, llevado a cabo por To et al.²⁴ mediante un procedimiento de conglomerados, halló tres grupos clínicos, de los que uno de ellos se caracterizaba por la presencia de compromiso cutáneo y articular, con baja prevalencia de serositis, manifestaciones hematológicas y compromiso renal. Sumado a lo anterior, un estudio reciente de Zhou et al.⁴, enfocado en la progresión de LEC a LES, describe mayor frecuencia de compromiso articular (artralgias y artritis) en aquellos pacientes con lupus de inicio cutáneo que luego progresan a compromiso sistémico. La asociación de estos dos compromisos, generalmente no graves, ha sido clásicamente relacionada con un grupo de pacientes que presentan menor compromiso orgánico severo y mejor pronóstico^{10,20}.

A lo largo del seguimiento, 55 (36,9%) pacientes presentaron al menos un brote cutáneo, y la mayoría de ellos habían tenido igual compromiso al diagnóstico. Durante los diferentes brotes, los tipos de compromiso cutáneo que se encontraron con mayor porcentaje fueron el LECA y las lesiones cutáneas inespecíficas, las cuales suelen estar asociadas a recaídas de la enfermedad. Observamos que la mayoría de los pacientes al momento del brote se encontraban en tratamiento con hidroxiquinina y/o corticoides. En la literatura se encuentran estudios sobre manifestaciones cutáneas refractarias a antipalúdicos²⁵ que requieren la combinación de estos agentes, y en algunos casos esta falta de respuesta se asoció al tabaquismo²⁶.

Este análisis no estuvo entre los objetivos de nuestro estudio, pero como mencionamos anteriormente, la mayoría de los brotes en el seguimiento ocurrieron en los pacientes con compromiso cutáneo al inicio, los cuales tenían un porcentaje mayor, aunque no significativo, de tabaquismo.

Entre las limitaciones de este estudio podemos mencionar el tipo de diseño retrospectivo y, en algunos casos, la ausencia de datos relacionados con las variables de interés en un periodo de tiempo cercano a cada nuevo brote cutáneo. Por esta razón no pudimos evaluar factores asociados a dichos brotes en el seguimiento. Finalmente destacamos que no se utilizó el score CLASI de evaluación cutánea, que, entre otras características, permite analizar manifestaciones agudas y crónicas o propias del daño irreversible.

Como fortalezas podemos mencionar que es un estudio realizado con pacientes de la vida real en un centro único de derivación terciaria, con seguimiento a largo plazo desde el inicio de la enfermedad.

En conclusión, nuestro estudio demuestra el impacto que presenta el compromiso cutáneo en los pacientes con LES, tanto en el diagnóstico como evolutivamente. Así mismo confirma los datos reportados previamente en cuanto a la existencia de un fenotipo cutáneo-articular, el cual amerita estrategias de educación médica para un diagnóstico temprano y un manejo adecuado. Surge la necesidad de realizar estudios de cohorte prospectiva para poder determinar la incidencia y no solo la prevalencia del CC en el LES, y establecer mejor la asociación causal entre los factores asociados y las recaídas.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Bibliografía

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic pattern of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine*. 1993;72:113–24. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199303000-00005>.
2. Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus, issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10:365–81. <http://dx.doi.org/10.2165/11310780-000000000-00000>.
3. Herzum A, Gasparini G, Cozzani E, Burlando M, Parodi A. Atypical and rare forms of cutaneous lupus erythematosus: The importance of the diagnosis for the best management of patients. *Dermatology*. 2022;238:195–204. <http://dx.doi.org/10.1159/000515766>.
4. Zhou W, Wu H, Zhao M, Lu Q. New insights into the progression from cutaneous lupus to systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16:829–37. <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2020.1805316>.
5. Chanprapaph K, Tubtieng I, Pratumchat N, Thadanipon K, Rattanakaemakorn P, Suchonwanit P. Cutaneous, systemic features and laboratory characteristics of late- versus adult-onset systemic lupus erythematosus in 1006 Thai patients. *Lupus*. 2021;30:785–94. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203321991920>.
6. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2014;48–49:14–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.021>.
7. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1981;4:471–5. [http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622\(81\)80261-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0190-9622(81)80261-7).
8. Sontheimer RD. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus – A review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus. *Lupus*. 1997;6:84–95. <http://dx.doi.org/10.1177/096120339700600203>.
9. Gronhagen CM, Gunnarsson I, Svenungsson E, Nyberg F. Cutaneous manifestations and serological findings in 260 patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010;19:1187–94. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203310367656>.

10. Gronhagen CM, Forede 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;164:1335–41, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10272.x>.
11. Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2005;4:296–302, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2005.01.003>.
12. Zecevic RD, Vojvodic D, Ristic B, Pavlovic MD, Stefanovic D, Karadaglic D. Skin lesions — an indicator of disease activity in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2001;10:364–7, <http://dx.doi.org/10.1191/096120301675962535>.
13. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780400928>.
14. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2677–86, <http://dx.doi.org/10.1002/art.34473>.
15. Pengo V. ISTH guidelines on lupus anticoagulant testing. *Thromb Res*. 2012;130 Suppl 1:S76–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2012.08.283>.
16. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002;29:288–91.
17. Saurit V, Campana R, Ruiz Lascano A, Duchase C, Bertoli A, Agüero S, et al. Manifestaciones mucocutáneas en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Medicina (Buenos Aires)*. 2003;63:283–7.
18. Ghosh AP, Nag F, Biswas S, Rao R, De A. Clinicopathological and immunological profile of patients with cutaneous manifestations and their relationship with organ involvement in systemic lupus erythematosus attending a tertiary care center of Eastern India. *Indian J Dermatol*. 2020;65:22–8, <http://dx.doi.org/10.4103/ijdm.IJD.282.19>.
19. Hawro T, Maurer M, Sysa-Jedrzejowska A, Wozniacka A. Prevalence of nonspecific cutaneous vascular lesions and association with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2013;168:213–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11077.x>.
20. Font J, Cervera R, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Sents J, Herrero C, et al. Clusters of clinical and immunologic features in systemic lupus erythematosus: Analysis of 600 patients from a single center. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:217–30, [http://dx.doi.org/10.1053/s0049-0172\(03\)00133-1](http://dx.doi.org/10.1053/s0049-0172(03)00133-1).
21. Cervera R, Abarca-Costalago M, Abramovicz D, Allegri F, Annunziata P, Aydin-tug AO, et al. Lessons from the 'Euro-Lupus Cohort'. *Ann Med Interne (Paris)*. 2002;153:530–6.
22. Saghafi M, Hashemzadeh K, Sedighi S, Yazdanpanah MJ, Rezaieyazdi Z, Sahebari M, et al. Evaluation of the incidence of discoid lupus erythematosus in patients with systemic lupus erythematosus and its relationship to disease activity. *J Cutan Med Surg*. 2014;18:316–9, <http://dx.doi.org/10.2310/7750.2014.13122>.
23. Koch K, Tikly M. Spectrum of cutaneous lupus erythematosus in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019;28:1021–6, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203319856091>.
24. To CH, Mok CC, Tang SSK, Ying SKY, Wong RWS, Lau CS. Prognostically distinct clinical patterns of systemic lupus erythematosus identified by cluster analysis. *Lupus*. 2009;18:1267–75, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203309345767>.
25. Ugarte A, Porta S, Ríos R, Martínez-Zapico A, Ortego-Centeno N, Agesta A, et al. Combined mepacrine-hydroxychloroquine treatment in patients with systemic lupus erythematosus and refractory cutaneous and articular activity. *Lupus*. 2018;27:1718–22, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203318768877>.
26. Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:983–7, <http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2000.103635>.