

ESTUDIO TRANSVERSAL DEL LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO EN EL ÁREA SANITARIA DE A CORUÑA

María del Pilar Arévalo Bermúdez

Tesis doctoral UDC / 2017

Director:

Eduardo Fonseca Capdevila

Departamento de Medicina

Programa de doctorado¹



¹Programa regulado por el RD 1393/2007

Lupus Eritematoso Cutáneo



PROGRAMA DE CIENCIAS DE LA SALUD - DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Don Eduardo Fonseca Capdevila, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid, Jefe de Servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y Coordinador de la Línea de Investigación en Enfermedades de la Piel, Grupo de Investigación CellCOM-SB, INBIC, A Coruña.

Certifica que el trabajo titulado:

“ESTUDIO TRANSVERSAL DEL LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO EN EL ÁREA SANITARIA DE A CORUÑA”

Ha sido realizado por Dña. María del Pilar Arévalo Bermúdez, bajo su dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como tesis doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad de A Coruña.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente

En A Coruña, 17 de Marzo de 2017

Fdo. Eduardo Fonseca Capdevila

***A mis padres Pepe y Aurora,
in memoriam.***

AGRADECIMIENTOS

A mi director de tesis, el Dr. Eduardo Fonseca Capdevila, por su confianza al haberme propuesto este trabajo, su paciencia, dedicación y valiosa orientación en la realización del mismo.

Al Dr. Salvador Pita Fernández, por dar vida y un nuevo enfoque al manejo estadístico; por su generosidad, colaboración desinteresada y labor docente en tiempos adversos; por sus sugerencias al intentar poner orden a este *totum revolutum*.

A la Dra. Sabela Paradela de la Morena por su valiosa contribución en la elaboración de la base de datos y en la adquisición y manejo del programa estadístico.

A la Lic. Vanesa Balboa Barreiro y la Dra. María Teresa Seoane Pillado por su paciencia, tiempo y desinteresada colaboración en el análisis estadístico.

A mis compañeros del Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, por su contribución en la consecución de los pacientes y sus palabras de ánimo para seguir adelante.

A las enfermeras del Servicio de Cardiología, Loli y Natalia, por la incondicionalidad a la hora de efectuar los electrocardiogramas.

A la Lic. Lourdes Rodríguez Suárez por su ánimo, cariño y colaboración en el maquetado de la tesis.

A los pacientes con lupus eritematoso cutáneo, auténtica razón de este estudio, por su disponibilidad y cooperación.

A mi esposo Javier, por su amor y confianza, por brindarme el tiempo necesario para realizarme profesionalmente, sencillamente por estar ahí cuando más lo necesité.

A mis hijos Javier Eduardo y Sofía, verdadera escuela y sentido de la vida, por soportar en silencio los sacrificios impuestos por las horas de dedicación a este estudio.

RESUMEN

Objetivos: Determinar las características epidemiológicas y clínicas de los subtipos de lupus eritematoso cutáneo (LEC) en el Área Sanitaria de A Coruña (ASC). Analizar la prevalencia y factores asociados con presencia de lupus eritematoso sistémico (LES), actividad y secuelas cutáneas, síndrome metabólico (SM), riesgo cardiovascular (RCV) y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en el LEC.

Materiales y métodos: Estudio transversal descriptivo de prevalencia en 260 pacientes con LEC del ASC, abril/2013-agosto/2016. Se utilizó el *EUSCLE Core Set Questionnaire* para caracterizar los pacientes y la enfermedad y se determinaron: tabaco consumido (paquetes/año), test de Fagerström, consumo de alcohol (g/día), SM (ATP III, 2001), RCV e índice de calidad de vida en dermatología (DLQI).

Resultados: Los subtipos de LEC más prevalentes fueron el discoide (LED) (36,5%) y el intermitente (LECI)/túmido (LET) (28,5%). El 82,7% de los pacientes sólo tuvo lesiones cutáneas y el 17,3% cumplía criterios de LES. En los LEC sin LES, la edad al diagnóstico fue una década más tardía y una relación M:H más baja que los LES (relación M:H 2:1 vs 8:1). La presencia de LES se asoció a anticuerpos antinucleares (AAN) $>1/160$ (OR: 10,58) y anti-RNP positivos (OR: 32,84); el índice de masa corporal (IMC) elevado resultó protector (OR: 0,76). La mayor actividad se relacionó con LEC crónico (LECC) (OR: 1,98), ser fumador activo (FA) (OR: 3,04; B: 2,05) y proteína C reactiva (PCR) elevada (B: 2,56); las secuelas sólo con actividad (B: 0,14). El SM fue menos prevalente en el LES que en pacientes con sólo LEC (22,7% vs. 34,7%), asociándose con el IMC (OR: 1,43) y el anticoagulante lúpico (AL) (OR: 9,78). El RCV alto se asoció con la duración de la enfermedad (OR: 1,40), la edad (OR: 1,49) y ser FA (OR: 147,18); el sexo mujer fue un factor protector (OR: 0,10). La CVRS resultó peor en mujeres (OR: 3,17), con mayor actividad cutánea (OR: 1,21) y con dependencia alta a la nicotina (OR: 10,30).

Conclusiones: Los subtipos más prevalentes fueron el LED y el LET. La relación M:H fue más baja y la edad al diagnóstico de LE más tardía si solo había lesiones cutáneas. La presencia de LES se asoció con AAN y anti-RNP positivos e inversamente al IMC. La actividad cutánea se relacionó con el LECC, el hábito tabáquico activo y la PCR alta; las secuelas sólo con la actividad. El SM se asoció con el IMC y el AL, mientras que el RCV lo hizo con la duración del LE, la edad y el ser FA, mientras que ser mujer resultó protector. La CVRS se afectó más en las mujeres y en pacientes con mayor actividad cutánea y con dependencia alta a la nicotina.

ABSTRACT

Objectives: To determine epidemiological and clinical characteristics of different subtypes of cutaneous lupus erythematosus (CLE) in the Sanitary Area of A Coruña (SAC). To analyze the prevalence and factors associated with the presence of systemic lupus erythematosus (SLE), activity and damage of skin disease, metabolic syndrome (MS), cardiovascular risk factors (CVR), and health-related quality of life (HRQoL).

Methods: Descriptive cross-sectional prevalence study of 260 patients with CLE in the SAC, April 2013-August 2016. The EUSCLE Core Set Questionnaire was used to characterize the patients and the illness. Tobacco consumption (packs/year), Fagerström test, alcohol consumption (g/ day), MS (ATP III, 2001), CVR and the quality of life index in dermatology (DLQI) were determinate in all patients.

Results: The most prevalent CLE subsets were discoid LE (DLE) (36.5%) and intermittent (ICLE)/tumidus (LET) (28.5%). 82.7% had only CLE and 17.3% SLE criteria. Patients with CLE without SLE had one decade later onset of the disease and a lower W:M ratio vs SLE (W:M ratio 2:1 vs 8:1). SLE was associated with antinuclear (ANA) > 1/160 (OR: 10.58) and anti-RNP (OR: 32.84) antibodies, whereas the body mass index (BMI) was found to be protective (OR: 0.76). A high activity was related to chronic CLE (CCLE) (OR: 1.98), to be active smoker (OR: 3.04; B: 2.05) and high C-reactive protein (CRP) levels (B: 2.56); while damage was related to activity (B: 0.14). The MS had a lower prevalence in SLE patients than in those having only CLE (22.7% vs. 34.7%) and was associated with BMI (OR: 1.43) and lupus anticoagulant (LA) (OR: 9.78). High CVR was associated with disease duration (OR: 1.40), age (OR: 1.49) and active smoking (OR: 147.18), while female sex resulted a protective factor (OR: 0.10). HRQoL was more affected in women (OR: 3.17) and in patients with elevated disease activity (OR: 1.21) and high nicotine dependence (OR: 10.30).

Conclusions: The most prevalent CLE subtypes were DLE and LET. The W:M ratio was lower and the disease onset was later in CLE patients without SLE criteria. The presence of SLE in CLE patients was associated with ANA and anti-RNP positive antibodies, and inversely to the BMI. The cutaneous activity of the LE was related to the CCLE subtype, the active smoking and the increase of the CRP, while the damage was only related to the activity. MS was associated with BMI and LA. RCV was positively associated with duration of LE, age and active smoking, while female sex was protective. HRQoL was more affected in women and in patients with a higher cutaneous activity and high nicotine dependence.

RESUMO

Obxectivos: Determinar as características epidemiolóxicas e clínicas dos subtipos de lupus eritematoso cutáneo (LEC) no Área de Saúde da Coruña (ASC). Analizar a prevalencia e factores asociados ca presenza de lupus eritematoso sistémico (LES), a actividade e as secuelas, o síndrome metabólico (SM), o risco cardiovascular (RCV) e a calidade de vida relacionada coa saúde (CVRS)

Materiais e Métodos: Un estudo transversal descritivo de prevalencia en 260 doentes con LEC do ASC, abril/2013-agosto/2016. Utilizouse o *EUSCLE Core Set Questionnaire* para caracterizar os doentes e a enfermidade; determinouse tabaco consumido (paquetes/ano), test de Fagerström, consumo de alcohol (g/día), síndrome metabólico (SM) (ATP III, 2001), risco cardiovascular (RCV) e índice de calidade de vida en dermatoloxía (DLQI).

Resultados: Os subtipos máis prevalentes de LEC foron o discoide (LED) (36,5%) e o intermitente (LECI)/túmido (LET) (28,5%). 82,7% presentaron só lesións cutáneas, e o 17,3%, ademais, presentaron criterios de LES. Os pacientes con LEC sen LES tiveron a idade ao diagnóstico unha década máis tardía e unha relación M:H máis baixa que os LES (relación M:H 2:1 vs 8:1). A presenza de LES estivo asociada cos anticorpos antinucleares (AAN) > 1/160 (OR: 10,58) e cos anticorpos anti-RNP (OR: 32,84), mentres que o índice de masa corporal (IMC) resultou protector (OR: 0,76). Unha actividade maior relacionouse co LEC crónico (LECC) (OR: 1,98), ser fumador activo (OR: 3,04; B: 2,05), e coa proteína C reactiva alta (PCR) (B: 2,05); mentres que as secuelas (CLASI secuelas) só coa actividade (B: 0,14). O SM foi menos prevalente nos LES, que nos LEC só (22,7% vs. 34,7%). Asociouse con IMC (OR: 1,43) e anticoagulante lúpico (AL) (OR: 9,78). O RCV alto asociouse coa duración da enfermidade (OR: 1,40), a idade (OR: 1,49) e ser fumador activo (OR: 147,18), mentres que ser muller resultou protector (OR: 0,10). A CVRS resultou afectar máis as mulleres (OR: 3,17) e os doentes con maior actividade cutánea da enfermidade (OR: 1,21) e cunha dependencia alta á nicotina (OR: 10,30).

Conclusións: Os subtipos máis prevalentes foron o LED e o LET. A relación M:H foi máis baixa e a idade ao diagnóstico de LE máis tardía cando só había LEC. A presenza de LES asociouse cos AAN e anticorpos anti-RNP positivos, e inversamente co IMC. A actividade cutánea relacionouse co LECC, hábito tabáquico e PCR alto; mentres que as secuelas coa actividade. O SM asociouse co IMC e o AL; namentres que o RCV o estivo coa duración do LE, a idade e o ser fumador activo; ser muller resultou protector. A CVRS afectouse máis nas mulleres, en doentes con maior actividade cutánea e con dependencia alta á nicotina.

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS	17
ÍNDICE DE FIGURAS	21
ÍNDICE DE TABLAS	23
1. INTRODUCCIÓN.....	29
1.1. Definición	31
1.2. Historia	31
1.3. Epidemiología	32
1.3.1. Incidencia	32
1.3.2. Prevalencia	33
1.3.3. Sexo	33
1.3.4. Edad de comienzo	34
1.3.5. Raza	34
1.4. Etiopatogenia	35
1.4.1. Factores genéticos	35
1.4.2. Factores ambientales	36
1.4.2.1. Exposición a la luz ultravioleta	36
1.4.3. Factores inmunológicos	40
1.4.3.1. Factores humorales	40
1.4.3.2. Factores celulares	42
1.4.3.3. Cofactores	43
1.4.3.3.1. Activación de la vasculatura cutánea	43
1.4.3.3.2. Citocinas	43
1.5. Criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR)	44
1.6. Clasificación clínica del lupus eritematoso cutáneo (LEC)	46
1.7. Manifestaciones clínicas	49
1.7.1. Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA)	49
1.7.2. Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)	49
1.7.3. Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC)	50
1.7.4. Lupus eritematoso cutáneo intermitente (LECI)	51
1.8. Histopatología	51
1.9. Inmunohistología	52
1.10. Parámetros de laboratorio en el LEC	54
1.11. Tratamiento	55
1.11.1. Fotoprevención	56
1.11.2. Tratamiento tópico	56
1.11.2.1. Corticoides tópicos	56
1.11.2.2. Inhibidores de la calcineurina	57
1.11.2.3. Otros agentes tópicos	58
1.11.3. Tratamientos sistémicos	58
1.11.3.1. Antimaláricos	58
1.11.3.2. Corticoides sistémicos	59
1.11.3.3. Retinoides orales	59
1.11.3.4. Metotrexato	60
1.11.3.5. Dapsona	60
1.11.3.6. Micofenolato de mofetilo (MMF) y micofenolato sódico (EC-MPS)	61
1.11.3.7. Talidomida	61
1.11.3.8. Azatioprina	61
1.11.3.9. Ciclosporina	62
1.11.3.10. Ciclofosfamida	62
1.11.3.11. Terapias biológicas	63
1.12. Comorbilidad	63
1.12.1. Cáncer	63
1.12.2. Riesgo cardiovascular (RCV)	64

1.12.3. Hábitos tóxicos	65
1.12.3.1. Tabaco	65
1.12.3.2. Alcohol	65
1.13. Calidad de vida en lupus eritematosos cutáneo	66
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	69
3. HIPÓTESIS	73
4. OBJETIVOS	79
5. MATERIAL Y MÉTODOS	83
5.1. Ámbito y período de estudio	85
5.2. Criterios de inclusión y exclusión	86
5.3. Justificación del tamaño muestral	86
5.4. Mediciones	86
5.4.1. Características demográficas y de la enfermedad en pacientes con LEC	87
5.4.2. Comorbilidad	90
5.4.2.1. Exposición al tabaco y dependencia	90
5.4.2.1.1. Cantidad de tabaco consumido	90
5.4.2.1.2. Test de Fagerström	90
5.4.2.2. Exposición al alcohol	90
5.4.2.3. Índice de Charlson	91
5.4.2.4. Factores de riesgo cardiovascular	91
5.4.2.4.1. Índice de masa corporal (IMC)	92
5.4.2.4.2. Índice de cintura cadera (ICC)	92
5.4.2.4.3. Síndrome metabólico (SM)	92
5.4.2.4.4. Medición del riesgo cardiovascular	93
5.4.2.4.4.1. Ecuación de Framingham	93
5.4.2.4.4.2. REGICOR	94
5.4.2.4.4.3. DORICA	95
5.4.2.4.4.4. SCORE	95
5.4.3. Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)	95
5.5. Análisis estadístico	96
5.6. Aspectos ético-legales	97
6. RESULTADOS	99
6.1. Características generales de los pacientes	101
6.2. Características del lupus eritematoso cutáneo (LEC)	105
6.2.1. Análisis por subtipos de LEC	106
6.2.2. Criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR)	109
6.2.3. Lesiones inespecíficas de lupus eritematoso	113
6.2.4. Inmunofluorescencia directa (IFD)	116
6.2.5. Fotosensibilidad	118
6.2.6. Parámetros de laboratorio	119
6.2.7. Tratamiento del LE	121
6.2.7.1. Fotoprotección	122
6.2.7.2. Tratamientos tópicos	122
6.2.7.3. Tratamientos sistémicos	123
6.3. Actividad y secuelas de la enfermedad (CLASI)	128
6.4. Comorbilidades	132
6.4.1. Índice de Charlson	132
6.4.2. Hábitos Tóxicos	132
6.4.2.1. Tabaco:	132
6.4.2.1.1. Test de Fagerström	133
6.4.2.1.2. Antimaláricos y tabaco	137
6.4.2.2. Alcohol	138

6.4.3. Síndrome metabólico	139
6.4.4. Riesgo cardiovascular	139
6.5. Calidad de vida	142
6.6. Variables asociadas a la presencia de LES	144
6.7. Variables asociadas a la actividad y secuelas de la enfermedad.....	153
6.7.1. Variables asociadas al CLASI actividad	153
6.7.1.1. CLASI actividad como variable dicotómica	153
6.7.1.2. CLASI actividad como variable cuantitativa	160
6.7.2. Variables asociadas al CLASI secuelas	164
6.7.3. Coeficiente de Correlación del CLASI actividad y CLASI secuelas	166
6.8. Variables asociadas al síndrome metabólico	167
6.9. Variables asociadas al riesgo cardiovascular.....	173
6.10. Variables asociadas a la calidad de vida.....	179
7. DISCUSIÓN	187
7.1. Características distintivas de la población estudiada.....	189
7.1.1. Epidemiología	189
7.1.2. Subtipos de LEC	193
7.1.3. Fotosensibilidad	194
7.2. Variables asociadas a la presencia de LES.....	194
7.2.1. Índice de masa corporal (IMC)	194
7.2.2. Anticuerpos antinucleares (AAN)	195
7.2.3. Anticuerpos anti-RNP	196
7.3. Variables asociadas a la actividad y secuelas de la enfermedad.....	197
7.3.1. Subtipo LECC.....	197
7.3.2. Hábito tabáquico	198
7.3.3. Proteína C reactiva	200
7.4. Variables asociadas al síndrome metabólico	201
7.4.1. Índice de masa corporal (IMC)	202
7.4.2. Anticoagulante lúpico (AL)	202
7.5. Variables asociadas al riesgo cardiovascular	203
7.5.1. Duración de la enfermedad	204
7.5.2. Edad	204
7.5.3. Sexo	204
7.5.4. Hábito tabáquico	205
7.6. Variables asociadas a la calidad de vida	205
7.6.1. Sexo	206
7.6.2. Actividad de la enfermedad	206
7.6.3. Dependencia a la nicotina	206
7.7. Limitaciones del estudio	207
8. CONCLUSIONES	209
BIBLIOGRAFÍA	213
ANEXOS	227
ANEXOS 1 Consentimientos informados	229
ANEXO 1A. Consentimiento informado por escrito en castellano	229
ANEXO 1B. Consentimiento informado oral ante testigos en castellano	230
ANEXO 1C. Consentimiento informado por escrito en gallego	231
ANEXO 1D. Consentimiento informado oral ante testigos en gallego	232
ANEXO 2. Cuestionario para pacientes con lupus eritematoso cutáneo	233
ANEXO 3 Hoja de información al paciente	243
ANEXO 3A. Hoja de información al paciente en castellano	243
ANEXO 3B. Folla de información ao doente en galego	246
ANEXO 4. Carta de aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia	249

LISTADO DE ABREVIATURAS

AAN	Anticuerpos antinucleares
ACR	Colegio Americano de Reumatología
ACV	Accidente cerebro vascular
ADA	Asociación Americana de Diabetes
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADNds	Ácido desoxirribonucleico doble cadena
ARA	Asociación Americana de Reumatismo
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
ATP-III	<i>National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III</i>
B	Coefficiente de regresión Beta estandarizado
β2GP1	Beta-2-Glicoproteína-1
C	Complemento
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CLASI	<i>Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index</i>
CCL/CXCL	Ligandos de quimiocinas
CHM	Complejo de histocompatibilidad mayor
GST	Glutation-S-transferasa
CH	Complemento hemolítico
CPAs	Células presentadoras de antígenos
CQ	Cloroquina
CV	Cardiovascular
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
CXCR	Receptor de quimiocinas
DLQI	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
ECG	Electrocardiograma

Lupus Eritematoso Cutáneo

EC-MPS	Micofenolato sódico
EMA	Agencia Europea del Medicamento
EPL	Erupción polimorfa lumínica
ENAs	Antígeno extraíbles del núcleo
EUSCLE	European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus
FPS	Factor de protección solar
H	Hombre
HDL-c	Lipoproteína de alta densidad-colesterol
HLA	Antígeno leucocitario humano
HR	<i>Hazard ratio</i>
HTA	Hipertensión arterial
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
ICAM	Moléculas de adhesión celular
IC	Índice de Charlson
95% IC	95% Intervalo de confianza
ICC	Índice cintura-cadera
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora
IFD	Inmunofluorescencia directa
IFN	Interferon
Ig	Inmunoglobulina
IGIV	Inmunoglobulina intravenosa
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
iNOS	Oxido nítrico sintetasa inducible
IRF	Factor regulador del interferon
LE	Lupus eritematoso
LEC	Lupus eritematoso cutáneo
LECA	Lupus eritematoso cutáneo agudo

LECC	Lupus eritematoso cutáneo crónico
LECI	Lupus eritematoso cutáneo intermitente
LECS	Lupus eritematoso cutáneo subagudo
LED	Lupus eritematoso cutáneo discoideo
LEP	Lupus eritematoso profundo
LES	Lupus eritematoso sistémico
LET	Lupus eritematoso túmido o lupus túmido
LDL-c	Lipoproteína de baja densidad-colesterol
LIF	Lupus inducido por fármacos
M	Mujer
MMF	Micofenolato de mofetilo
NET	Necrosis epidérmica tóxica
NOD	Diabéticos no obesos
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	Proteína C reactiva
RCV	Riesgo cardiovascular
pDC	Células dentríticas plasmocitoides
RNP	Ribonucleoproteína
RR	Riesgo relativo
SAF	Síndrome antifosfolípidos
Sm	Smith
SR	Síndrome de Raynaud
SSA	<i>Anti-Sjögren syndrome antigen A</i>
SSB	<i>Anti-Sjögren syndrome antigen B</i>
SM	Síndrome metabólico
SS	Síndrome de Sjögren
TA	Tensión arterial
TAD	Tensión arterial diastólica

Lupus Eritematoso Cutáneo

TAS	Tensión arterial sistólica
TCR	Receptor de células T
Th	linfocitos T ayudadores o <i>helper</i>
TNF	Factor de necrosis tumoral
TPMT	Tiopurina metiltransferasa
UDE	Unión dermo-epidérmica
UV	Ultravioleta
VDL-c	Lipoproteínas de muy baja densidad-colesterol
VSG	Velocidad de sedimentación globular
VPH	Virus del papiloma humano

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Población y área de influencia del Servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario de A Coruña.	85
Figura 2. Distribución de los criterios del ACR según la presencia de LES	111
Figura 3. Distribución de los criterios del ACR según el subtipo de LEC	112
Figura 4. Distribución de las lesiones inespecíficas según la presencia o no de LES	114
Figura 5. Distribución de las lesiones inespecíficas según subtipos de LEC	115

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Fármacos que se han relacionado con lupus eritematoso cutáneo	37
Tabla 2. Efectos biológicos de las radiaciones ultravioletas	38
Tabla 3. Criterios del ACR revisados (1997) para la clasificación de LES	45
Tabla 4. Clasificación de Duesseldorf 2004 para los subtipos de lupus eritematoso cutáneo (LEC)	47
Tabla 5. Definición de las lesiones inespecíficas del Cuestionario (<i>Core Set Questionnaire</i>) EUSCLE	48
Tabla 6. Histopatología e inmunohistología de los subtipos de LEC	53
Tabla 7. Características generales de los pacientes	102
Tabla 8. Características generales de los pacientes según el sexo	103
Tabla 9. Características generales de los parámetros de laboratorio según el sexo	104
Tabla 10. Características de los subtipos de LEC	106
Tabla 11. Análisis de las lesiones específicas por subtipos de LEC	108
Tabla 12. Criterios del ACR	110
Tabla 13. Expresión de la IFD en lesiones UV expuestas y no UV expuestas de pacientes con LEC según la presencia de enfermedad sistémica	117
Tabla 14. Expresión de la IFD en lesiones UV expuestas y no UV expuestas entre los diferentes subtipos de LEC.....	117
Tabla 15. Distribución de lesiones según su foto-exposición e historia de fotosensibilidad entre los diferentes subtipos de LEC	118
Tabla 16. Variables analíticas según los subtipos de LEC	120
Tabla 17. Tratamientos y sus combinaciones según la presencia de LES	121

Tabla 18. Tratamientos y sus combinaciones según los subtipos de LEC	122
Tabla 19. Listado de tratamientos utilizados y eficacia en pacientes con LEC	124
Tabla 20. Uso y eficacia de los tratamientos según LES	125
Tabla 21. Uso y eficacia de los tratamientos en los diferentes subtipos de LEC	126
Tabla 22. Utilización de tipos de tratamientos según subtipos de LEC	127
Tabla 23. Actividad y secuelas del lupus eritematoso cutáneo (CLASI)	129
Tabla 24. Topografía de la actividad y secuelas del lupus eritematoso cutáneo (CLASI)	130
Tabla 25. Actividad y secuelas del lupus eritematoso cutáneo (CLASI) según la presencia o no de LES	131
Tabla 26. Actividad y secuelas del lupus eritematoso cutáneo (CLASI) según subtipos de LEC	131
Tabla 27. Comorbilidad y hábitos tóxicos de los pacientes con LEC	134
Tabla 28. Hábitos tabáquicos y alcohólicos e índice de Charlson según el sexo	135
Tabla 29. Hábitos tabáquicos y alcohólicos e índice de Charlson según los subtipos de LEC	136
Tabla 30. Uso y eficacia de antimaláricos según hábito tabáquico	137
Tabla 31. CLASI actividad y secuelas según el uso y la respuesta de antimaláricos entre fumadores y no fumadores.....	138
Tabla 32. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular según diferentes índices	140
Tabla 33. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular según el sexo	141
Tabla 34. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular según subtipos de LEC	141
Tabla 35. Índice de calidad de vida en Dermatología (DLQI)	142
Tabla 36. Índice de calidad de vida en Dermatología (DLQI) categorizado según diferentes variables	143

Tabla 37. Variables demográficas y de la enfermedad asociadas a LES. Análisis univariado	145
Tabla 38. Variables analíticas serológicas y de actividad asociados a LES. Análisis univariado	147
Tabla 39. Variables de tratamiento utilizado asociados a LES. Análisis univariado	148
Tabla 40. Variables de comorbilidad asociadas a LES. Análisis univariado	149
Tabla 41. Modelos multivariado de regresión logística ajustado por las diferentes variables demográficas, de la enfermedad, de tratamiento, de comorbilidad y de análisis Serológicos y de actividad para predecir LES	151
Tabla 42. Modelo multivariado de regresión logística global con las variables asociadas a la presencia de LES	152
Tabla 43. Variables demográficas y de la enfermedad asociadas a la actividad del LEC. Análisis univariado	154
Tabla 44. Variables de tratamiento asociadas a la actividad del LEC. Análisis univariado	155
Tabla 45. Variables de comorbilidad asociadas a la actividad del LEC. Análisis univariado	156
Tabla 46. Variables analíticas (serológicas y de actividad) asociadas a la actividad del LEC. Análisis univariado	157
Tabla 47. Modelos de regresión logística multivariado ajustado por las diferentes variables demográficas, de la enfermedad, de comorbilidad, de análisis serológicos y de actividad para predecir la actividad del LEC	158
Tabla 48. Modelo multivariado de regresión logística global teniendo en cuenta las variables asociadas a la actividad del LEC.....	159
Tabla 49. Variables demográficas, de enfermedad, de comorbilidad y de tratamiento asociadas al CLASI actividad y secuelas cuantitativo	161
Tabla 50. Variables analíticas de actividad asociadas al CLASI actividad y secuelas cuantitativo	162
Tabla 51. Análisis de regresión lineal múltiple para el CLASI actividad	163
Tabla 52. Análisis de regresión lineal múltiple para el CLASI secuelas	165

Tabla 53. Correlación rho de Spearman del CLASI actividad y CLASI secuelas con las diferentes variables continuas	166
Tabla 54. Variables demográficas y de comorbilidad asociadas al síndrome metabólico. Análisis de regresión logística univariante	168
Tabla 55. Variables de la enfermedad y tratamiento asociadas al síndrome metabólico. Análisis de regresión logística univariante	169
Tabla 56. Variables analíticas asociadas al síndrome metabólico. Análisis de regresión logística univariante	170
Tabla 57. Modelos de regresión logística multivariante ajustado por las diferentes variables demográficas, de la enfermedad, de comorbilidad, de análisis serológicos y de actividad para predecir el síndrome metabólico	171
Tabla 58. Modelo multivariado de regresión logística global teniendo en cuenta las variables asociadas al síndrome metabólico	172
Tabla 59. Variables demográficas y de comorbilidad asociadas al índice de riesgo cardiovascular DORICA. Análisis univariado	174
Tabla 60. Variables de la enfermedad y tratamiento asociadas al riesgo cardiovascular DORICA. Análisis univariado	175
Tabla 61. Variables analíticas asociadas al riesgo cardiovascular DORICA. Análisis univariado	176
Tabla 62. Modelos de regresión logística multivariado ajustado por las diferentes variables demográficas, de la enfermedad, de comorbilidad, de análisis serológicos y de actividad para predecir el riesgo cardiovascular	177
Tabla 63. Modelo multivariado de regresión logística global teniendo en cuenta las variables asociadas al riesgo cardiovascular DORICA	178
Tabla 64. Variables demográficas y de comorbilidad asociadas al impacto en la calidad de vida. Análisis de regresión logística univariante	180
Tabla 65. Variables de la enfermedad y tratamiento asociadas al impacto en la calidad de vida (DLQI). Análisis de regresión logística univariante	181
Tabla 66. Variables analíticas asociadas al impacto en la calidad de vida (DLQI). Análisis de regresión logística univariante	182

Tabla 67.

Modelos de regresión logística multivariante ajustado por las diferentes variables demográficas, de la enfermedad, de tratamiento, de comorbilidad y de análisis serológicos y de actividad para predecir impacto en la calidad de vida184

Tabla 68.

Modelo multivariado de regresión logística global teniendo en cuenta las variables asociadas al impacto en la calidad de vida185

Tabla 69.

Incidencia y prevalencia de lupus eritematoso cutáneo en estudios de población191

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN

El lupus eritematoso (LE) es una enfermedad crónica del tejido conectivo, con manifestaciones clínicas heterogéneas y producción de una gran variedad de autoanticuerpos. Puede estar confinada a la piel, sin afectación sistémica, o comprometer cualquier órgano del cuerpo, y en casos graves llegar a poner en riesgo la vida.¹ Las formas cutáneas de LE aparecen en el 72-85 % de los pacientes con LE sistémico (LES),² y son la primera expresión en el 25% de ellos, si bien pueden ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad. Un 5% de los pacientes con lupus eritematoso cutáneo (LEC) progresan a LES en un promedio de 5 años, un 10% en 10 años, un 15% en 15 años, un 19% en 20 años y un 23% en 25 años.³

1.2. HISTORIA

La palabra *lupus* significa lobo en latín, expresando la destrucción que causa la enfermedad, similar a las mordeduras de este animal. En 1850, Cazenave introduce el nuevo término "lupus eritematoso", para designar a las lesiones cutáneas de lupus discoide, que su maestro Laurent Thèodore Biètt (1781–1840), a quien se atribuye las primeras descripciones de esta enfermedad, había llamado eritema centrífugo.⁴⁻⁹ En 1845, Ferdinand von Hebra usa la metáfora clásica de una mariposa para describir el eritema malar del lupus agudo; aunque inicialmente lo describe como "seborrea congestiva", en 1866 reconoce públicamente que el término más apropiado para esta entidad es el de "lupus eritematoso" empleado por Cazenave. En 1869, Moriz Khon-Kaposi fue el primero en publicar de forma amplia sobre LE, en acuñar los nombres de "lupus eritematoso discoideo" y "lupus eritematoso disseminado", y en reconocer que el lupus puede asociarse a enfermedad con compromiso multiorgánico, aunque el término de "lupus eritematoso sistémico" no es utilizado hasta 1895 por Sir William Osler.^{5,9} En 1879, Jonathan Hutchinson describe la naturaleza fotosensible del rash malar. En 1964, Edmund Dubois desarrolla el concepto de LE como una enfermedad espectral, que oscila entre dos polos, de un lado la enfermedad cutánea aislada, y del otro, la enfermedad sistémica que compromete la vida.¹⁰ En 1979, Sontheimer et al

describen una forma no cicatrizante de LE, que designan como lupus eritematoso cutáneo subagudo.¹¹

Los descubrimientos de las células LE en 1948, por Malcolm Hargrave et al, y la de los anticuerpos antinucleares, por George Friou en 1957, contribuyeron a establecer la patología autoinmune subyacente e iniciaron la era de la correlación clínico-serológica en el LE.¹⁰ También fueron notables las aportaciones del test de banda lúpica por Burnham et al en 1969¹² y la asociación de autoanticuerpos específicos, incluyendo las asociaciones de anti-Ro (también llamado anti-SSA, *anti-Sjögren syndrome antigen A*) con el lupus neonatal (Franco et al, 1981)¹³ y con lupus eritematoso cutáneo subagudo (Sontheimer et al, 1982).¹⁴

Payne fue el primero que uso la quinina en el tratamiento de LE en 1894, pero no fue hasta principios de los años 50, cuando se empleó la quinacrina, el primer antimalárico sintético, y los corticoesteroides para el tratamiento del LE.^{9,10}

1.3. EPIDEMIOLOGÍA

1.3.1. INCIDENCIA

La incidencia LES ha sido comunicada en numerosos estudios basados en población. Entre los años 1970 y 2000, la incidencia anual de LES fue aproximadamente 1-10/100.000 habitantes.^{15,16} Por el contrario, se han realizado muy pocas investigaciones de este tipo sobre el LEC

En un estudio retrospectivo, realizado en la población de Olmsted County, Minnesota, utilizando la base de datos del *Rochester Epidemiology Project*, entre 1965 y 2005, se encontró una incidencia media anual de 4,3/100.000 para todas las formas de lupus cutáneo, de los cuales 3,56/100.000 eran LE cutáneo discoideo (LED) y 0,63/100.000 LE cutáneo subagudo (LECS) en población predominantemente blanca.³ Otro estudio retrospectivo realizado en la misma población, que compara simultáneamente la incidencia de LEC y LES entre 1993 y 2005, informó una incidencia total de LEC 4,2/100.000, no muy diferente a la del LES, que era 2,9/100.000 ($p=0,10$).¹⁷ Ambos trabajos excluían pacientes con LES previo al momento del diagnóstico de LEC. Grönhagen et al informan en Suecia una incidencia de 4,0/100.000 habitantes para LEC, de los cuales un 25% tenía un diagnóstico previo de LES, correspondiendo para LED y LECS un 3,2 y 0,6 por

cada 100.000 habitantes.¹⁸ Un estudio realizado en Guayana Francesa, Sudamérica, en el período 1995-1999, comunican una incidencia anual de LE cutáneo crónico (LECC) de 2,59 /100.000, en una población mayoritariamente con ascendencia africana.¹⁹

1.3.2. PREVALENCIA

Estudios conducidos por dermatólogos sugieren que la prevalencia de LEC es 3 veces mayor que la de LES,²⁰ mientras que los realizados por reumatólogos alcanzan una relación de LEC y LES de 1:7.^{21,22} Las tasas de prevalencia de LES se encuentran entre 5,8-130/100.000 personas a nivel mundial.¹⁶ En los estudios realizados en Minnesota, Durosaro et al comunican una prevalencia de LEC de 73,2/100.000 habitantes para enero de 2006,³ que resultó más baja que la de LES estimada por Uramoto et al en la misma población (122/100.000);²³ Jarukitsopa et al en el período 1993-2005 determina simultáneamente que la prevalencia por 100.000 habitantes fue mayor para LEC que para LES (70,4 versus 30,5/100.000; $p < 0,001$).^{17,24} En ambos estudios se excluían los casos de LEC que presentaban LES al inicio o los inducidos por fármacos.^{3,17}

1.3.3. SEXO

Los pacientes con LEC tienen una relación mujer:hombre de 3:1, más baja que lo observado en los que tienen LES, aunque la razón varía según los diferentes estudios (4,3-13,6:1).¹⁵

En el estudio realizado por Jarukitsopa et al,¹⁷ se encontró que la incidencia de LES y LEC en las mujeres era similar (5,1 versus 5,8 por 100.000), a diferencia de los hombres, donde el LEC es 3 veces frecuente que el LES (2,4 versus 0,8 por 100.000, $p=0,009$); la prevalencia de LES fue 9 veces mayor en mujeres que en hombres (94,2 versus 10,7 por 100.000), la del LEC en mujeres fue mayor que la de LES, aunque no alcanzó significancia estadística (85,1 versus 58,4 por 100.000; $p=0,06$), mientras que en los hombres la mayor prevalencia de LEC que de LES fue estadísticamente significativa (56,9 versus 1,6 per 100.000; $p=0,001$).

1.3.4. EDAD DE COMIENZO

La edad media de aparición del LEC se encuentra entre la 4ª y 6ª década de la vida,^{17, 18, 21} más tarde que en LES, con un promedio de 1,9 años entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico.²¹ La incidencia de LEC aumenta progresivamente con cada década de la vida, alcanzando su punto máximo entre los 60 y 69 años.¹⁷

Para el LED, la edad media de aparición se ubica entre los 20 y 40 años, tanto en mujeres como hombres, si bien puede aparecer tanto en niños como en ancianos.²⁵ Los pacientes con LECS suelen ser mayores, con un promedio de edad alrededor de los 60 años.^{10,17} En un estudio en población sueca, el LECS tuvo la mayor incidencia en mujeres de 45 años y en hombres de 65 años, siendo igual para ambos sexos entre 75-84 años.¹⁸

1.3.5. RAZA

Solo hay 4 estudios de población en áreas geográficas bien definidas, aunque con diferentes criterios de definición de casos. El realizado dentro del Rochester Epidemiologic Project, en Olmsted, Minnesota, EEUU, entre 1965 y 2005,³ con un 95% de su población de raza blanca y sin representación de grupos minoritarios, con una incidencia y prevalencia ajustada por edad y sexo de LEC de 4,3/100.000 y 73,2/100.00 habitantes, respectivamente, similar a las estimadas para LES dentro de la misma población.²³ El segundo, realizado en Suecia entre 2005 y 2007,¹⁸ también sobre población casi exclusivamente blanca, encontró una incidencia de LEC similar al anterior (4,0/100.000), aunque con tasas de progresión a LES del 18% a los 3 años, mucho más alta que el de la población de Rochester (5% a los 5 años). El único en población de alto riesgo fue el realizado en Guinea Francesa,¹⁹ con 90% de sus habitantes de raza negra, encontró una incidencia de LED de 2,6/100.00, más baja que los realizados en blancos. Una publicación más reciente, sobre una comunidad al sur de Auckland, Nueva Zelanda, en el 2009 la prevalencia en la etnia maorí/pacífico resultó de 42,2/100.000 habitantes, más alta que en la de origen indio/asiático (22,6/100.000) o europea (25,8/100.000); cuando se comparaba las poblaciones maorí/pacífico versus la europea en esa área, el riesgo era 2,47 para todos los tipos de LEC y, específicamente, de 5,96 para el LED.²⁶

1.4. ETIOPATOGENIA

El LE es una enfermedad multifactorial en la que intervienen factores genéticos, ambientales e inmunológicos.

1.4.1. FACTORES GENÉTICOS

Los estudios genéticos han identificado al antígeno leucocitario humano (HLA) -A1, -B8, -DR3, -DQ2, -DRw52 y -C4 *null* como haplotipos susceptibles para el LECS. Este último también está fuertemente asociado con el haplotipo del HLA-DRB1*0301-B*08.6, que incluye el promotor del polimorfismo 308A del factor de necrosis tumoral (TNF)- α , el cual está asociado con un aumento en la producción de TNF- α , inducido por UV, en los queratinocitos.^{27,28} En los pacientes con formas anulares de LECS, hay una fuerte concordancia entre los anticuerpos anti-SSA/Ro y los fenotipos HLA-B8 y HLA-DR3.²⁹ En LED, las mayores asociaciones genéticas incluyen los haplotipos -A1, -B8, -DR3, -B7 y -DR2.²⁷

Muchas regiones genéticas fuera del complejo de histocompatibilidad mayor (CHM), incrementan la susceptibilidad al LEC: genes que codifican citocinas [Interleucina (IL)-1 locus 2q13; IL-10 locus 1q31]; sus receptores [receptor gamma II Fc RII locus 1q23; receptor de células T (TCR) locus 7q35]; moléculas de adhesión [molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1 locus 19p13.3–p13.2; E-selectina locus 1q23–25]; enzimas antioxidantes [glutathion-S-transferasa (GST) M1 locus 1p13]; y genes de apoptosis (Fas locus 10q24.1). Además, los genes de la ruta del interferon (IFN) (v.g. IRF5) están asociados con LES y pueden también jugar un papel importante en LEC.²⁷

Las deficiencias hereditarias de componentes del complemento también se han relacionado con LEC: las de complemento (C)1q, que se une a las células apoptóticas e interviene en la depuración de queratinocitos apoptóticos, se ha relacionado con el desarrollo de erupciones cutáneas fotosensibles tipo LE; las de C2/C4 se han asociado con LECS; las de C1 inhibidor, C1q, C2 y parcial de C4b han sido descritos en LED; y la de C4 se ha asociado con LE profundo (LE paniculitis).²⁷ Las mutaciones contrasentido en el gen TREX1, que deterioran la susceptibilidad a la muerte celular mediada por la granzima A, es el asiento del LE pernicioso familiar.^{30,31}

1.4.2. FACTORES AMBIENTALES

La luz ultravioleta (UV) es el estímulo externo más importante para disparar LE. Otros factores ambientales que se han relacionado con la aparición de LEC, incluyen, tabaco, fármacos, hormonas, agentes utilizados en agricultura, estrés, virus y traumatismos cutáneos. La exposición a estos factores es probablemente esencial para provocar la aparición tardía de la enfermedad lúpica.³²⁻³⁵

Los medicamentos son un desencadenante frecuente del LECS, probablemente por la formación de un metabolito químicamente reactivo; por lo que siempre en estos pacientes debe asegurarse que no hay un fármaco nuevo o que no esté tomando uno de los muchos fármacos potencialmente desencadenantes (Tabla 1).^{10,36} Las hormonas también deben desempeñar un papel importante en el LEC, por el aumento de la relación mujer:hombre, ya señalado previamente.^{15,17} Por otra parte, el tabaquismo es más frecuente en los pacientes con LED y lupus eritematoso cutáneo intermitente (LECI) o lupus tímido, comparado con los controles.^{36,37}

1.4.2.1. EXPOSICIÓN A LA LUZ ULTRAVIOLETA

La relación entre la exposición a la luz solar y las lesiones de LEC está demostrada por su tendencia a aparecer en piel foto-expuesta. Las lesiones fotoinducibles son más frecuentes en LECS, seguidos de lupus tímido (LET) y LED. La luz solar no solo agrava el LEC, también incita o empeora los síntomas sistémicos en pacientes con LES, en quienes se describe fotosensibilidad en más de un 73%.³⁸

Tabla 1. Fármacos que se han relacionado con lupus eritematoso cutáneo

Tipo de LEC	Fármacos
LECS	Ácido valproico, anticonceptivos orales, antihistamínicos (cinarizina, ranitidina, tietilperazina), β -bloqueantes (acebutolol, nadolol), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (captopril, cilazapril), bloqueantes de los canales de calcio (nifedipina, verapamil), carbamazepina, clorpromazina, docetaxel, fenilbutazona, fenolftaleína, griosefulvina, hidralacina, hidroclorotiazida, isoniacida, α - y β -interferon, inhibidores de los TNF, leflunomida, naproxeno, oxprenolol, d-penicilamina, fenitoína, piroxicam, procainamida, inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol), espironolactona, estatinas (pravastatina, simvastatina), litio, metildopa, minoxidilo oral, naproxeno, nitrofurantoína, ondasentrón, oxcarbacepina, oximorfona, paclitaxel, pentobarbital, penicilamina, praziquantel, probenecid, prometacina, propiltiouracilo, quinidina, ranizumab, rifambutina, rifampicina, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulfonilureas (gliburida), tamoxifeno, terbinafina, tetraciclinas (tetraciclina, minociclina), ticlopidina, tiotropio, valsartan, vancomicina, vitamina E.
LED	Etarnecept, infliximab, uracil-tegafur (UFT), voriconazol
Lupus pernicioso	Anti-TNF, terbinafina
Lupus tímido	IECA, bupropión, terapia antiretroviral, hidroclorotiazida

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; **LECS**: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; **LED**: Lupus eritematoso cutáneo discoide **TNF**: Factor de necrosis tumoral

Estas observaciones clínicas han sido apoyadas por varios estudios experimentales en modelos murinos. La exposición repetida a los UVB puede acelerar el inicio de lupus sistémico en ratones autoinmunes BXSB, induciendo la liberación de autoantígenos, promoviendo la producción de anticuerpos y la muerte temprana.³⁹ En ratones diabéticos no obesos (NOD) propensos a enfermedades autoinmunes, los UVB pueden inducir anticuerpos antinucleares (AAN).⁴⁰ Así mismo, en sangre periférica de pacientes con LES, la radiación UV aumentó la expresión de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de *gadd45A* en linfocitos T CD4, lo que reduce la metilación global del ácido desoxirribonucleico (ADN), disminuyendo así el silenciamiento epigenético de los genes; y un aumento del ARNm de CD11a/CD70, lo cual se acompañó de un aumento de autorreactividad y un exceso de estimulación de linfocitos B.⁴¹

La inducción de las formas cutáneas de LE se ha definido en el espectro del rango UVB (290-320nm) y UVA (320-400nm). Los UVA penetran a través de la epidermis y dermis, y es débilmente absorbido por biomoléculas. Por el contrario, los UVB no penetran mucho más allá de la epidermis y son fuertemente absorbidos por ADN y proteínas. Los efectos biológicos de las radiaciones UV se detallan en la tabla 2.

Tabla 2. Efectos biológicos de las radiaciones ultravioleta

Características	Ultravioleta B	Ultravioleta A
Absorción por moléculas	ADN, aminoácidos, melanina, ácido urocánico	Melanina
Daño directo sobre ADN	Aumentada	Mínima
Producción de radicales libres	Mínima	Aumentada
Profundidad de penetración	Epidérmica	Dérmica
Efectos epidérmicos	Engrosamiento del estrato córneo, apoptosis intermedia y retardada, transcripción y liberación de citocinas y reorganización del citoesqueleto por los queratinocitos	Apoptosis inmediata
Efectos sobre células de Langerhans	Inactivación, emigración	Mínima

ADN: Ácido desoxirribonucleico

Fuente: Adaptado de: Dutz JP. Pathomechanisms of Cutaneous Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hannals Hahm B, editors. Dubois' Lupus erythematosus and related syndromes. 8th ed. Philadelphia (PA):Saunders, Elsevier Inc, 2013.

La luz UV induce la unión de anticuerpos, presentes en el suero de pacientes con LES, a antígenos nucleares en queratinocitos humanos cultivados, que se dirigen comúnmente contra los antígenos Ro/SSA (antígeno A del síndrome de Sjögren), La/SSB (antígeno B del síndrome de Sjögren), ribonucleoproteína (RNP), y Smith (Sm); son los anticuerpos asociados con el LES y fotosensibilidad.^{38,42} Los UV inducen la translocación de antígenos a la superficie celular, con o sin la muerte celular, y otras alteraciones en los antígenos que permiten la unión de autoanticuerpos absorbidos por la célula viva. En 1995, Casciola-Rosen et al⁴³ demostraron que cuando los queratinocitos cultivados son irradiados con UVB, escinden activamente su ADN y mueren mediante un proceso denominado apoptosis. Durante este fenómeno de muerte celular programada, los

autoanticuerpos reconocen antígenos como Ro/SSA, La/SSB y otros materiales nucleares, que se concentran en estructuras denominadas vesículas o cuerpos apoptóticos, encontradas en la superficie celular. Los antígenos asociados a la vesícula son posteriormente fagocitados, empaquetados y presentados a células dendríticas, estimulando con ello la respuesta autoinmune.

La luz UV puede causar apoptosis, y a dosis altas, llegar a producir necrosis, que son los dos mecanismos más importantes de muerte celular. La apoptosis inducida por UV parece representar un mecanismo de eliminación controlada que protege a las células de la transformación maligna en la piel humana. El proceso de apoptosis genera desechos apoptóticos, que bajo condiciones no inflamatorias son removidos por las células dendríticas inmaduras o macrófagos locales, que los fagocitan, manteniendo así la homeostasis tisular. Si se produce un desbalance por aumento de la producción de células apoptóticas, aumento de citocinas inflamatorias o por disminución de proteínas depuradoras, los desechos apoptóticos se acumulan, y pueden ser tomados por las células presentadoras de antígenos (CPAs) y activar las rutas del complejo de histocompatibilidad mayor (CHM) clase I y II, para estimular los linfocitos CD4+ y CD8+, promoviendo el desarrollo de anticuerpos, y conduciendo a autoinmunidad. El desarrollo de esta última, no descansa solo en la incapacidad del sistema inmune de hacer frente a estos desechos apoptóticos, es una combinación de factores relacionados con una ineficiente eliminación de linfocitos T y B autorreactivos, tal como se ha demostrado por la presencia de autoinmunidad en ratones y humanos con déficit de Fas o con sobreexpresión de proteínas antiapoptóticas Bcl-2 en los linfocitos T. Tanto las zonas suprabasales del LECS, como las basales del LED, se caracterizan por un aumento de queratinocitos apoptóticos, también llamados células quemadas por el sol, *sunburn cell*, que tienen núcleos picnóticos y citoplasma reducido y eosinofílico.⁴⁴

La radiación UV también tiene una importante función moduladora de la respuesta inmune a nivel de los queratinocitos: a) aumenta los niveles de interleucina (IL)-10, inducida más por UVB que por UVA, suscitando una respuesta Th2, y por tanto inmunosupresión y tolerancia; eleva la producción de IL-12 estimulada más por UVA que por UVB, promoviendo una respuesta Th1, revirtiendo así la inmunosupresión inducida por IL-10, tanto por inhibición de la secreción de IL-4 e IL-10 por los linfocitos Th2, o por bloqueo de la liberación de IL-10 y del factor de necrosis tumoral (TNF)- α en los queratinocitos; b) induce la formación de IL-1 α y TNF- α , aumentando la expresión de moléculas de adhesión en queratinocitos y células endoteliales, causando reclutamiento local de células inflamatorias; y c) modifica la producción de quimiocinas, en presencia de citocinas pro-inflamatorias

como IL-1 y TNF- α , mientras los UVB aumentan la producción de los ligandos de quimiocinas CXCL1, CXCL2, CCL5, CCL20, CCL22, CCL27 y CXCL8, los UVA inhiben la del CCL17 a nivel de los queratinocitos.^{38,44} Existe una mayor expresión de ICAM-1, de CHM clase II (HLA-DR), E-selectina y de moléculas de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1) en piel lesional de pacientes con LECS, LED y LECI. Las quimiocinas activadoras (CXCL9, CXCL10 y CXCL11) del receptor de quimiocinas (CXCR)3, así como el HLA-DR3 e ICAM-1, se expresan preferentemente a nivel de la unión dermo-epidérmica (UDE) y perianexial en lesiones de LED. Los linfocitos T CD4+ Y CD8+ también se encuentran en estas áreas lo que sugiere que estas quimiocinas pueden tener un efecto en el reclutamiento de leucocitos. El IFN- γ induce la expresión de quimiocinas de queratinocitos y macrófagos, del HLA-DR3 e ICAM-1, lo que sugiere que IFN- γ tiene un importante papel inmunomodulador en el LED.⁴⁴

En resumen, la luz UV induce un aumento de células apoptóticas y, posiblemente, de células necróticas, ya sea por incremento en la muerte celular o por un defecto en el aclaramiento, lo que podría inducir a una ruptura en la tolerancia a autoantígenos. Las células de la respuesta inflamatoria temprana, como los neutrófilos, podrían amplificar la respuesta inmune a los anticuerpos. La radiación UV también puede inducir inflamación cutánea promoviendo la liberación de mediadores inflamatorios y citocinas, de moléculas de adhesión y quimiocinas, para atraer células inflamatorias a la piel.

1.4.3. FACTORES INMUNOLÓGICOS

1.4.3.1. FACTORES HUMORALES

La piel puede ser el sitio de iniciación de la respuesta autoinmune, tanto en enfermedad cutánea como sistémica en individuos susceptibles. La producción y patogenicidad de los autoanticuerpos está bien demostrada en el LES. Estos autoanticuerpos pueden iniciar citotoxicidad, activar la cascada del complemento y promover el reconocimiento de epítopes relacionados con autoantígenos originales.^{38,45} En el LEC también se han detectado autoanticuerpos, pero su papel en la patogénesis de la enfermedad todavía está por aclarar.⁴⁶

Los estudios de inmunofluorescencia directa en lesiones cutáneas de LE muestran depósitos de inmunoglobulinas y componentes del complemento a lo largo de la UDE; lo que ocurre en el 80-90% de los pacientes con lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA) o lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC), y en el 50-60% de los LECS. Aunque estos depósitos también se encuentran en la piel no lesional de los pacientes con LES, su papel en la inducción local de lesión en el tejido cutáneo sigue siendo poco claro.³⁸

Se ha asociado autoanticuerpos con subtipos de LEC y con manifestaciones clínicas. Los anti Ro/SSA fueron detectados en el 72,1% de los pacientes con LECS, en el 47,4% con LECA y en el 22% con LED. Los anti La/SSB en 36,2% de los LECS, 27,5% de los LECA y en 7% de los LED.³⁸ Además, estos anticuerpos pueden ser indicador pronóstico; en un estudio en población con LES china, el rash discoide, la fotosensibilidad y la afectación hematológica están asociados con anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, mientras que el rash malar, las úlceras orales, la artritis, y la serositis, están asociados con el anti-Sm, el anti-RNP y los antifosfolípidos; y aisladamente, el anti-ADN doble cadena (ds) con enfermedad renal.⁴⁷ Otro estudio en pacientes con LES, predominantemente caucásicos, el anti-Sm estuvo asociado con lesiones discoides y fotosensibilidad, los anti-U1 RNP con Raynaud y rash malar, mientras que los anti-Ro/SSA lo estuvieron con rash malar, úlceras orales, xerostomía, xeroftalmia y elevación del factor reumatoide.^{46,48}

Las respuestas con anticuerpos Ro de 60 kd y de 52 kd están entre las primeras en aparecer en la autoinmunidad del lupus humano y pueden preceder muchos años el desarrollo de la enfermedad. El antígeno Ro/SSA, descrito originalmente, es una proteína de 60 kd que puede unirse in vivo a cuatro moléculas pequeñas de ARN. Este complejo también está asociado con el antígeno La/SSB. La función del antígeno de 60 kd todavía es desconocida, pero se ha demostrado que actúa como un receptor para la beta 2-glicoproteína I (β 2GP1) en células apoptóticas. Otro anticuerpo específico, reactivo frente a un polipéptido de 52 kd, es comúnmente encontrado en suero con anti-Ro/SSA positivo, aunque no están estructuralmente relacionado con el llamado complejo Ro/La de 60 kd. La luz UV induce una regulación positiva de la expresión Ro/SSA de 52 kd en los queratinocitos y en lesiones de LEC fotoprovocadas. Los pacientes con LEC y fotosensibilidad frecuentemente tienen anticuerpos anti-Ro/SSA y los niveles de anti-Ro 52 kd suelen ser mayores que los de anti-Ro 60 kd.⁴⁶ Este antígeno es una ligasa E3, que media la ubiquitinación de varios miembros de la familia del factor regulador de IFN (IRF). La pérdida de Ro52 (también denominada TRIM 21) en ratones da como

resultado una inflamación severa de la piel en sitios de trauma a través de la vía IL-23/Th17.³⁸

Los antígenos Ro/SSA, de 52 kd y 60 kd, y el La/SSB se han asociado con la respuesta al choque térmico. La proteína 10 recombinante de choque térmico (HSP10, chaperonina 10) previene específicamente la enfermedad cutánea lúpica en ratones MRL/lpr.^{38,49} El papel patógeno de estos anticuerpos aún no está claro, porque no todos los pacientes con anticuerpos positivos tienen enfermedad de la piel. Además, aunque los anti-Ro/SSA están claramente asociados con LECS, la mayoría de los pacientes con LECC no tienen anti-Ro/SSA.

1.4.3.2. FACTORES CELULARES

La patología del LEC es una reacción liquenoide en la que los queratinocitos basales son el asiento principal de la lesión. Se asocia con hiperproliferación de queratinocitos, con diferenciación temprana normal, mientras que la diferenciación terminal es prematura. El infiltrado de células inflamatorias se caracteriza por células mononucleares en la UDE, alrededor de los vasos sanguíneos y anejos dérmicos. Las células inflamatorias en las lesiones cutáneas de LE establecidas, son predominantemente linfocitos CD3+, con CD4+ en mayor número que CD8+. A través de estudio de lesiones fotoinducidas, se ha encontrado que en las lesiones tempranas, los linfocitos T CD4+ predominan en la UDE, en asociación con la expresión de moléculas de HLA clase II en los queratinocitos.³⁸ En el LECC cicatrizal, tanto en las lesiones como en la circulación, se han demostrado linfocitos T CD8+ citotóxicos. Los linfocitos T reguladores, que normalmente tienen una función homeostática, se encuentran disminuidos en las lesiones de lupus cutáneo, en comparación con otras enfermedades inflamatorias de la piel.^{38,50}

1.4.3.3. COFACTORES

1.4.3.3.1. ACTIVACIÓN DE LA VASCULATURA CUTÁNEA

Los vasos sanguíneos dérmicos están implicados en todas las formas de lupus cutáneo, como dianas para las citocinas y otros mediadores liberados de los queratinocitos. Estos vasos también se ven afectados directamente por la luz UV, contribuyendo a la inflamación dérmica y perivascular. En el lupus tímido, una variante dérmica muy fotosensible de LE, no se aprecian casi cambios epidérmicos o de interfase, y se cree que es por efecto de la luz UV sobre los vasos sanguíneos.³⁸

El aumento de la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio es un punto esencial en el control de la unión y migración a través del endotelio hacia la piel. Las quimiocinas son inducidas por la luz UV y están aumentadas en la piel lúpica. Los ligandos de quimiocinas-10(CXCL10), CXCL9 y CXCL11, que actúan sobre los receptores de la quimiocina-3 (CXCR3) de linfocitos T-ayudadores-1 (Th1), son las quimiocinas más abundantes en el LEC, con expresión en la UDE en el LECC, y cooperan con la quimiocina homeostática CXCL12 para reclutar linfocitos T de memoria en la piel.^{38,51} La relevancia funcional de la expresión de linfocitos con receptor a la quimiocina-4 (CCR4) y la expresión tisular del ligando de la quimiocina-17 (CCL17) en pacientes con LECC cicatricial se ha confirmado por ensayos de migración in vitro.⁵²

También la piel sana de pacientes con LES activo ha demostrado elevación de óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), tanto en la epidermis como en el endotelio adyacente. En lesiones de LEC se ha encontrado regulación aberrante de iNOS, que conduce a mayor producción de óxido nítrico (NO), promoviendo así la apoptosis y efectos proinflamatorios.³⁸

1.4.3.3.2. CITOCINAS

Hay un incremento en los niveles locales de IL-5, IL-10 e IFN- γ en el LEC. Este patrón mixto de citocinas favorece la adhesión celular y la inflamación mediada por IFN- γ , induciendo la expresión de moléculas de adhesión intracelular-1 (ICAM-1), la respuesta por linfocitos Th2 y favoreciendo la producción de anticuerpos.⁵³

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) puede ser inducido en queratinocitos y fibroblastos dérmicos por radiación UVB. En raza afro-americana, la presencia de

una variante polimórfica del promotor de TNF- α (TNF- α 308A) está asociado a un aumento en la producción de este último, con un aumento en el riesgo de LES y de LECS fotosensible. La IL-18 está altamente expresada en lesiones de LEC, promoviendo la liberación de TNF- α a partir de queratinocitos vivos y apoptóticos.^{38,46}

La familia de la IL-17 y los linfocitos T Th17Cd4+, que son los que principalmente las producen, se encuentran aumentados en lesiones cutáneas de pacientes con LES, LECS y LED.³⁸

El interferón-1 (IFN-1) e IFN-3 están aumentados en pacientes con LES, y su nivel está relacionado con la actividad de la enfermedad. Las células dendríticas plasmocitoides (pDC) que producen IFN- α e IFN-1, se encuentran en la piel de pacientes con LE y en las lesiones cutáneas de LE, lo cual promueve un inflamación sesgada Th1, con aumento de la expresión de quimiocina CXCL10 inducible por IFN-1 y del CXCR3 inducido por IFN- α en los queratinocitos, las células endoteliales y fibroblastos. El IFN- α también confiere una función proinflamatoria a IL-10, con mayor producción de CXCL10 y CXCL9. En lesiones de LEC, se ha observado que las células apoptóticas inducen la producción de IFN- α por la pDC, con lo que potencialmente promueven la actividad de la enfermedad ya en curso.^{35,38}

1.5. CRITERIOS DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA

Los criterios establecidos por el Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology, ACR*), antigua Asociación Americana de Reumatismo (*American Rheumatism Association, ARA*), para la clasificación de LES incluye 11 características clínicas y de laboratorio, propuestos inicialmente para proveer algún grado de uniformidad a la población de pacientes que participaban en estudios clínicos.¹ Fueron revisados en 1982⁵³ y 1997,⁵⁴ 4 de los 11 criterios de ACR son dermatológicos, y para muchas especialidades médicas, están muy sesgados hacia las manifestaciones cutáneas, aunque cada órgano potencialmente afecto tiene uno (Tabla 3)

Tabla 3. Criterios del ACR revisados (1997) para la clasificación de LES

Criterio	Definición
Rash malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las regiones malaras, respetando pliegues nasolabiales
Lesiones discoides	Placas eritematosas con escamas queratósicas adherente y taponamiento folicular; cicatrices atróficas en lesiones antiguas.
Fotosensibilidad	Erupción cutánea resultado de una reacción inusual a la luz solar, por la historia del paciente o por observación médica
Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, usualmente no dolorosa, observadas por un médico
Artritis	Artritis no erosiva que comprometa 2 o más articulaciones periféricas, caracterizada por sensibilidad, edema o derrame articular
Serositis	Pleuritis, historia de dolor pleurítico, o roce pleural auscultado por un médico, o evidencia de derrame pleural; o Pericarditis; documentada por electrocardiograma, o roce pericárdico, o derrame pericárdico
Enfermedad renal	Proteinuria persistente, >0,5 g/día o >3+ si no se realiza la cuantificación, o cilindros celulares, que pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares tubulares, o mixtos
Enfermedad neurológica	a) Convulsiones: en ausencia de fármacos dañinos, o desarreglos metabólicos conocidos (ej. uremia, acidosis, o desequilibrios electrolíticos); o b) Psicosis: en la ausencia de fármacos dañinos, o desarreglos metabólicos conocidos (ej. uremia, acidosis, o desequilibrios electrolíticos)
Enfermedad hematológica	a) Anemia hemolítica con reticulocitosis; o b) Leucopenia < 4.000/mm ³ ; o c) Linfopenia < 1.500/mm ³ ; o d) Trombocitopenia < 100.000/mm ³ en ausencia de fármacos dañinos.
Enfermedad inmunológica	a) Anticuerpos anti-ADN: anticuerpos contra el ADN nativo en títulos anormales; o b) Anticuerpo anti-Sm: anticuerpo contra el antígeno nuclear Smith; o c) Anticuerpos antifosfolípidos basados en: 1) concentraciones séricas anormales de anticuerpos anticardiolipina inmunoglobulina (Ig) G o IgM; 2) test de anticoagulante lúpico positivo por métodos estándar; o 3) prueba serológica falso positiva para sífilis, por al menos 6 meses, y confirmada por: prueba de inmovilización de Treponema pallidum (TPI), o test de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-abs) negativas
Anticuerpos antinucleares (AAN)	Un título anormal de AAN por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en cualquier momento de la enfermedad y en la ausencia de fármacos conocidos por su asociación con síndromes de lupus inducido por fármacos

ACR: Colegio Americano de Reumatología (American College of Rheumatology); **LES:** Lupus eritematoso sistémico
Se requiere la presencia de ≥ 4 criterios para la clasificación de LES y la exclusión de otros diagnósticos razonables.

1.6. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DEL LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO (LEC)

En 1977, Gilliam⁵⁶ desarrolló un sistema de clasificación clínico-patológico, con varios aportes posteriores,^{57,58} que dividía las manifestaciones cutáneas que tenían relación con LE, en lesiones con histología específica de LE, y otras que no compartían este patrón de cambios histopatológicos, a las que llamó lesiones inespecíficas de LE. Las lesiones cutáneas específicas de LE se dividieron en tres categorías: LE cutáneo agudo (LECA), LE cutáneo subagudo (LECS) y LE cutáneo crónico (LECC) (Tabla 4). Las lesiones cutáneas inespecíficas usualmente se asocian a LES, pero pueden verse en otras enfermedades. Incluyen cambios vasculares, como la livedo reticularis, las telangiectasias periungueales, la tromboflebitis, el síndrome de Raynaud y vasculopatía acral oclusiva; y otras como la vasculitis leucocitoclástica, que puede ocurrir como púrpura palpable o urticaria vasculitis, la mucinosis papular, la alopecia no cicatricial, el eritema multiforme y la calcinosis cutis.(Tabla 5). Cualquiera de estas formas pueden aparecer en los pacientes con LE confinado a la piel o en pacientes con LE sistémico (LES). La "clasificación de Düsseldorf del 2004" incluye un cuarto subtipo de LEC como una entidad separada, el lupus tímido, que denomina LE cutáneo intermitente, con un curso y pronóstico más favorable de la enfermedad (Tabla 4).^{59,60}

En el 2004, se fundó la Sociedad Europea de Lupus Eritematoso Cutáneo (*European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus* , EUSCLE) con la finalidad de caracterizar los diferentes subtipos de LEC, y alcanzar así, un consenso general basados en los estándares clínicos basados en la evidencia. Para tal fin, el grupo de estudio del EUSCLE, diseñó un cuestionario de variables para evaluar las características más relevantes de la enfermedad, tanto clínicos como de laboratorio, con el objetivo de estandarizar y facilitar la evaluación y monitorización de la enfermedad en Europa.⁶¹

Tabla 4. Clasificación de Duesseldorf 2004 para los subtipos de lupus eritematoso cutáneo (LEC)

Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA)
Forma localizada (rash malar)
Forma generalizada
Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS)
Forma anular
Forma pápuloescamosa
Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC)
Lupus eritmatoso discoide (LED)
Forma localizada
Forma generalizada
Forma hipertrófica
Lupus eritematoso profundo (LEP) o paniculitis lúpica (paniculitis LE)
Lupus eritematoso perniótico (LE perniótico)
Lupus eritematosos cutáneo intermitente (LECI)
Lupus eritematoso tímido (LET)

Tabla 5. Definición de las lesiones inespecíficas del Cuestionario (Core Set Questionnaire) EUSCLE

Lesiones inespecíficas	Definición
Púrpura palpable	Vasculitis leucocitoclástica afectando arteriolas o vénulas en la dermis, tanto si la púrpura es o no palpable, afectando vasos en la porción media de la dermis reticular
Vasculitis urticariforme	Habones tipo urticaria, bien circunscritos, que blanquean con la diascopia, a veces dolorosos o pruriginosos; que persisten por > 24 horas, hasta 3-5 días y pueden curar con hiperpigmentación; e histología de vasculitis leucocitoclástica
Síndrome de Raynaud	Vasoespasmos, precipitados por frío, comprometiendo las arteriolas digitales y así producir palidez de dedos de manos o pies, seguido de cianosis, decoloración y eritema; generalmente acompañado de dolor severo
Telangiectasias periungueales	Telangiectasias en la cutícula del pliegue ungueal, con permanente dilatación de pequeños vasos preexistentes, de color rojo brillante a través de la piel, con desaparición de los vasos con la diascopia
Livedo reticularis	Alteración de la microcirculación funcional, no orgánica, resultado de enlentecimiento sostenido del flujo sanguíneo sobre una gran área, debido a una disregulación del tono vascular, generalmente inofensivo; caracterizado por un patrón tipo reticular de coloración rojiza y azulada de la piel, formando segmentos cerrados alrededor de un centro normal. En la literatura alemana, se hace la distinción de la livedo reticularis de la livedo racemosa, siendo esta última segmentos abiertos retiformes; en la literatura inglesa, el término de livedo reticularis es empleado para ambas condiciones.
Tromboflebitis	Eritema e inflamación de una vena, dolorosa, localizada o lineal; que se resuelve dejando hiperpigmentación de la piel, a veces sobre un vena indurada y ocluida (fleboesclerosis)
Alopecia (difusa)	Pérdida de pelo difusa y transitoria, consecuencia del efecto catabólico severo de la recaída de la enfermedad. Puede ser de dos tipos: a) efluvio telógeno, afectando el cuero cabelludo completo, pero con reanudación del crecimiento cuando la enfermedad se hace quiescente; b) "cabello lúpico" o "lanugo", pelo delgado, debilitado, con fácil ruptura sobre el cuero cabelludo, especialmente en la línea de implantación anterior o en la periferia.
Anetodermia	Pérdida o descenso localizado de fibras elásticas con áreas redondeadas u ovals de piel adelgazada, con aspecto en "papel de fumar", con arrugas finas y vasos visibles, generalmente de varios milímetros de tamaño, solitarias o agrupadas,
Eritema multiforme	Se desarrolla a partir de pápulas que evolucionan a lesiones anulares, semejantes a las del LECS, y luego se hacen vesículas o ampollas; de forma infrecuente, cuando hay reacción intensa, pueden evolucionar a necrosis o ulceración; cuando coexiste con anticuerpos anti-Ro/SSA o anti-La/SSB positivos, patrón moteado de AAN, factor reumatoide positivo y lesiones tipo eritema multiforme, con ocasional compromiso de mucosas, constituye el síndrome de Rowell, ahora considerado, LECS con lesiones tipo eritema multiforme, en lugar de una entidad distinta.
Nódulos reumáticos	Pápulas rojas o rojo-purpúricas, firmes, distribuidas simétricamente en las extremidades o en el tronco, con histología de granulomas necrotizantes en empalizada, extravasculares, asociado con poliartritis, con deformidades articulares, consecuencia de inflamación periarticular, más que por enfermedad articular erosiva
Esclerodactilia	Cambios esclerodérmicos caracterizados por lesiones escleróticas e inflamación e hinchazón en las manos, normalmente precedidas por síndrome de Raynaud, y a veces, acompañada de insuficiencia pulmonar o dismotilidad esofágica
Calcinosis cutis	Depósitos de calcio dentro del tejido cutáneo, focal o diseminado, sintomático o asintomático, consistente en pápulas o placas de color carne o blanco-amarillentas
Mucinosi papulonodular	Mucinosi cutánea que se presenta como pápulas o nódulos de color piel, indolentes, en el cuello, tronco y extremidades; usualmente ocurren en sitios clínicamente libres de lesiones específicas de LE
Lesiones ampollas	Erupción ampollar o vesículoampollar sobre piel normal o eritematosa, sin histología específica de LE; parecidas a las ampollas del penfigoide ampoloso o dermatitis herpetiforme

Fuente: Adaptado de: Kuhn A, Kuehn E, Meuth AM, Haust M, Nyberg F, Werth V, et al; EUSCLE Study Group. Development of a Core Set Questionnaire by the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev* 2009;8:702-12

1.7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1.7.1. LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO AGUDO (LECA)

Se presenta comúnmente con eritema localizado en la cara, conocido como "rash malar", "en alas de mariposa", o "en vespertilio"; o con menor frecuencia con lesiones generalizadas, dispersas por todo el cuerpo. La forma localizada puede ser transitoria, con una duración de días a semanas, y en ocasiones preceder la enfermedad multisistémica en semanas o meses. Típicamente comienza con máculas y pápulas, pequeñas, simétricas, discretamente eritematosas, en la porción central de la cara, en ocasiones descamativas, que gradualmente se hacen confluyentes, respetando los pliegues nasolabiales; pueden desaparecer sin dejar cicatriz o pigmentación, o hacerse hiperqueratósicas. En algunos pacientes, se acompañan de lesiones en la mucosa oral o nasal y de edema facial. La forma generalizada suele presentarse con exacerbaciones de manifestaciones sistémicas y actividad prolongada de la enfermedad, con un exantema máculo-papular, eritematoso, diseminado, simétrico, algunas veces pruriginoso, más acentuado en las áreas UV-expuestas. Pueden estar involucrados manos y pies, incluyendo palmas y plantas, habitualmente respetando los nudillos. Pueden simular una toxicodermia y, en muy raras ocasiones, una necrólisis epidérmica tóxica (NET, LECA tipo NET), en general tras un exposición solar.⁶¹

1.7.2. LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO (LECS)

Las lesiones son máculas o pápulas eritematosas, que se hacen placas papuloescamosas, o anulares/policíclicas, casi siempre de distribución simétrica en áreas expuestas al sol. La proporción de pacientes con lesiones anulares/policíclicas y papuloescamosas o psoriasiformes es similar; muy pocos pacientes desarrollan formas mixtas. Las lesiones anulares pueden crecer, confluyendo de forma policíclica e hipopigmentación central. Generalmente, el LECS cura sin dejar cicatriz, pudiendo dejar hipopigmentación tipo vitíligo de larga duración o permanente. Las lesiones suelen ser disparadas por luz UV y por

fármacos (Tabla 1). Más del 50% de los pacientes con LECS y molestias musculoesqueléticas leves, cumplen ≥ 4 criterios de LES; aunque solo 10-15% desarrollan manifestaciones sistémicas graves.^{61,62}

1.7.3. LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO CRÓNICO (LECC)

Incluye 3 formas diferentes de la enfermedad: LE discoide (LED), LE profundo (LEP) o paniculitis LE y LE perniótico.

El LED es la forma más común de LECC, pudiendo ocurrir como una forma localizada (80%), con lesiones en cara, orejas, cuello y cuero cabelludo, o como una forma diseminada (20%) con lesiones por encima y por debajo del cuello, que cuando involucra el tronco está asociado a aumento de la progresión hacia LES. Las lesiones de LED suelen ser placas bien definidas, algunas de aspecto numular (discoide), de tamaño variable, con escamas foliculares adherentes; que al desprenderse dejan pequeñas proyecciones agudas, originadas por queratina que se extiende a los folículos dilatados (signo de la tachuela). Las lesiones con inflamación suelen tener crecimiento lento e hiperpigmentación periférica, dejando zonas de atrofia central deprimida, cicatrices, telangiectasias e hipopigmentación. Las lesiones de LED aparecen inicialmente en áreas UV-expuestas, como cuero cabelludo, cara, orejas, cuello y brazos, y, más rara vez, pueden aparecer en zonas palmo-plantares y pliegues inguinales.^{61,62} En el cuero cabelludo pueden progresar a alopecia irreversible y cicatricial, por afectación del área del *bulge* en los folículos pilosos, pudiendo dañar las células madre o *stem cells*, conduciendo a pérdida permanente del pelo.⁶¹ Las mucosas pueden estar involucradas en el 25% de los pacientes con LED y en otras formas de LECC, siendo más frecuentes en la bucal, pero también pueden aparecer en la nasal, conjuntival y anogenital.⁶² En ocasiones, bajo predisposición genética, las manifestaciones clínicas del LED puede ser provocadas o agravadas por factores exógenos, como radiación UV, frío, trauma mecánico, y, en casos raros, infecciones o fármacos.⁶² La variante hipertrófica es una forma de presentación rara, que afecta el 2% de los pacientes, en donde la hiperqueratosis se exhibe de forma exagerada, pudiendo ocurrir en cualquier parte del cuerpo, aunque con un claro predominio de la zonas extensoras de las extremidades, con un curso clínico con tendencia a cronificarse y a la resistencia al tratamiento.⁶²

El LEP es una forma más rara de LECC, presentándose con nódulos o placas indurados, que se resuelven dejando lipoatrofia profunda; a veces está asociado a lesiones discoides, o presentarse en el contexto de un LES. La mayoría de las lesiones de LEP se encuentran en áreas de aumento del panículo adiposo, como el tronco, los glúteos y la parte proximal de extremidades, pero también se pueden ver en hombros, mamas, cara o cuero cabelludo.⁶¹

El LE pernicioso está caracterizado por placas de color púrpura, dolorosas, simétricas, en zonas acrales expuestas al frío, más frecuentemente en dedos de manos y pies, que pueden volverse hiperqueratósicas o ulcerarse. También se ha asociado con otras formas de LEC, como el LED, y también dentro del LES.^{61,62}

1.7.4. LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO INTERMITENTE (LECI)

El lupus eritematoso túbido (LET) o LECI está caracterizado por placas rojas o violáceas, brillantes, única o múltiples, induradas, edematosas, urticariformes, de superficie lisa, distribuidas en la cara, zona superior de la espalda, V del cuello y zonas extensoras de brazos y hombros. Las lesiones suelen respetar los nudillos, la cara interna de brazos y axilas. Los bordes están bien delimitados, y, en algunos casos, hay tendencia de las lesiones a coalescer, produciendo un eritema figurado, con inflamación en la periferia y aplanamiento central, pudiendo imitar el tipo anular de LECS, pero sin la descamación en collarete de este subtipo. La fotosensibilidad es una de las características más importantes del LET, con exacerbaciones características de la enfermedad en épocas estivales, debido a la exposición solar. Es muy rara la asociación con enfermedad sistémica.⁶¹

1.8. HISTOPATOLOGÍA

La histopatología de las lesiones cutáneas específicas de LE presenta grados variables de hiperqueratosis, atrofia epidérmica, degeneración vacuolar de las células de la capa basal, engrosamiento de la membrana basal en la UDE, edema dérmico, depósito de mucina en la dermis e infiltración de células mononucleares de la UDE y de la dermis, orientados en una distribución perivascular y

perianexial.⁶³ En la tabla 6 se presentan los distintos subtipos de LEC y sus características histopatológicas predominantes.⁶³⁻⁶⁵

1.9. INMUNOHISTOLOGÍA

La inmunohistología suele ser útil para confirmar el diagnóstico de las lesiones cutáneas específicas de LE, aumentando la sensibilidad y especificidad. Sin embargo, es habitual un estudio de inmunofluorescencia directa (IFD) negativo en pacientes con LEC y resultados positivos en piel normal, fotoexpuesta, o con otras enfermedades inflamatorias, por lo que debe ser interpretado dentro de una correlación clínico-patológica adecuada.⁶³ Falsos negativos pueden ser obtenidos en lesiones tratadas con corticoides tópicos o sistémicos, o inmunosupresores.

Los depósitos de IgG, IgA e IgM y componentes de complemento (C3, C4, C1q, properdina, factor B y complejo de ataque de membrana C5b-C9) se disponen en banda linear o granular continua en la UDE, tanto en la piel sana como lesional de los pacientes con LEC.^{63,65} Para referirse a esta prueba, también se ha utilizado el término "test de banda lúpica lesional" y "no lesional", si se realiza en piel afectada o sana, en ese orden.⁶⁴ La IFD de los diferentes subtipos de LEC se resume en la tabla 6.

Tabla 6. Histopatología e inmunohistología de los subtipos de LEC

Subtipo de LEC	Cambios epidérmicos	Cambios dérmicos	Cambios subcutáneos	IFD
LECA	Capa córnea normal o paraqueratosis (focos). Puede existir atrofia epidérmica Leve degeneración vacuolar, focal, de UDE Queratinocitos necróticos aislados, y escasos; en su forma más grave, necrosis epidérmica extensa similar a la NET ⁶⁵	Discreto infiltrado linfocitario, perivascular, con neutrófilos, en dermis superficial Mucinosis pronunciada Telangiectasias y ocasional extravasación de hematíes ⁶⁵		Depósitos lineales o granulares de Ig y C en la MB (test de banda lúpica) positivo: 60-100% lesional UV-expuesta; 70-80% no lesional UV-expuesta; y 55% no lesional, no UV-expuesta ⁶⁵
LECS	Epidermis atrófica con focos de paraqueratosis y disminución de la capa granular Dermatitis de interfase y degeneración vacuolar focal con áreas de dermatitis liquenoide Leve o ausente engrosamiento de la MB ⁶⁴	Edema Infiltrado linfocitario, con macrófagos, disperso, por lo general limitado a vasos y perianexial del 1/3 superior de las dermis Mucina prominente entre las bandas de colágeno ⁶⁵		Test de banda lúpica lesional UV-expuesta positiva 60%. Patrón de depósito "en partículas de polvo", alrededor de queratinocitos basales por Ac Anti-Ro/SSA ⁶³
LED	Hiperqueratosis. Atrofia epidérmica variable con acantosis. Ocasional hiperplasia Dilatación y tapones foliculares hiperqueratósicos. Dermatitis de interfase en epidermis y epitelio folicular, degeneración vacuolar de UDE, apoptosis de queratinocitos basales. MB engrosada ⁶⁴	Denso infiltrado de mononucleares, con predominio en zonas perianexiales y perivasculares, superficial y profundo Melanófagos y mucina en la dermis Fibroplasia dérmica en las lesiones cicatriciales ⁶⁴	El infiltrado denso puede extenderse al tejido celular subcutáneo ⁶⁴	Test de banda lúpica positivo en 80% lesional de cabeza, cuello y brazos; y 20% en tronco. Las lesiones más antiguas (>3 meses) son positivas con más frecuencia ⁶³
LE perniótico	Epidermis atrófica con poca hiperqueratosis y capa granular escasa o ausente Dermatitis de interfase y queratinocitos necróticos en la UDE ^{65,66}	Edema dérmico superficial Infiltrado perivascular linfocitario en dermis Puede existir degeneración hialina del colágeno alrededor de los vasos y trombosis de vasos dérmicos superficiales ⁶⁵		Puede haber depósitos de IgA, IgG e IgM y C3 en la UDE, así como C3 y fibrina perivascular ⁶⁵
Paniculitis LE	No hay dermatitis de interfase ⁶⁵	Infiltrado inflamatorio linfocítico nodular perivascular en dermis media ⁶⁴	Paniculitis lobulillar linfocitaria con algunos plasmocitos y mucina Polvo nuclear en infiltrado inflamatorio de la grasa Necrosis grasa hialina entre las zonas de infiltrado inflamatorio Calcificaciones en la necrosis grasa, necrosis vascular fibrinoide segmentaria, con trombosis ⁶⁵	Depósitos de Ig y C en las paredes de los vasos de dermis profunda y tejido subcutáneo Puede haber depósitos en la UDE si hay LES o LED acompañante ⁶⁵
LET	Epidermis normal o con mínimos cambios Dermatitis de interfase ausente o muy focal MB normal ^{63,64}	Infiltrado linfocitario perivascular y perianexial circunscrito Edema dermis superficial Mucina abundante en dermis y perianexial ^{63,64}		Puede ser negativa, o demostrar IgG o IgM en banda en la UDE ⁶⁵

MB: Membrana basal; UDE: Unión dermo-epidérmica; Ig: Inmunoglobulina; C: Complemento; Ac: Anticuerpos, LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LED: Lupus eritematoso discoide; LET: Lupus eritematoso cutáneo túbido; LE: Lupus eritematoso

1.10. PARÁMETROS DE LABORATORIO EN EL LEC

Cuando se valora por primera vez un paciente con LEC, se debe descartar que tenga afectación sistémica. Un 15% de los pacientes con LEC progresan a LES en un periodo de 10-15 años de observación. Además de la anamnesis y la exploración física, debemos realizar estudios de laboratorio para vigilar esta asociación o progresión a LES.⁶⁶

Estos estudios incluyen un hemograma, para evaluar anemia, leucopenia y trombocitopenia, que pudieran estar relacionadas con LES. La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR) pueden estar normal o ligeramente elevadas en LEC, mientras hay discrepancias en LES, con una elevación de la VSG notoria, con la PCR solo discreta o normal. Niveles altos de PCR en LES podrían indicar infección asociada a inmunosupresión por tratamiento.⁶⁷

La valoración renal debería incluir creatinina y urea séricas, así como un estudio de orina para descartar la presencia de proteinuria y cilindros celulares en el sedimento. La función hepática incluye transaminasas y gamma glutamil transferasa, pueden verse elevadas por enfermedad sistémica o asociada al tratamiento. La láctico-deshidrogenasa, la creatin-fosfoquinasa y las transaminasas también pueden elevarse en los casos de miositis asociada a LECS.⁶⁷

Desde mediados de los años 80, los AAN son realizados en líneas celulares de epitelio humano denominadas Hep-2, en lugar de los substratos animales que se usaban previamente, aumentando la prevalencia de casos positivos en LEC.⁶⁶

Identifican anticuerpos contra las proteínas del núcleo. Debido a su patrón característico (homogéneo para anti-histona y anti-ADNs, moteado para anti Ro/SSA y La-/SSB), en la inmunofluorescencia o en la diferenciación por ELISA o Western Blot, los anticuerpos pueden ser analizados específicamente. Los AAN incluyen los anticuerpos contra los antígenos extraíbles del núcleo (ENAs) y contra el ADN de doble cadena (ADN ds), que forman parte de los criterios del ACR para LES. Se deben determinar los AAN en todos los pacientes con LEC. Su positividad es variable, dependiendo del subtipo de LEC.⁶⁷ Con excepción de los anticuerpos anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, que se presentan más frecuentemente en pacientes con LECS o LECS/síndrome de Sjögren, ningún otro anticuerpo específico ayuda a diferenciar los subtipos de LEC. Los anticuerpos anti-ADNs y anti-Sm, cuando están presentes, están asociados a LES y no son característicos de ningún subtipo, por lo que son útiles para vigilar la progresión a enfermedad sistémica. Los

anticuerpos anti-histonas suelen encontrarse en LE inducido por fármacos, con síntomas sistémicos, generalmente en ausencia de lesiones cutáneas, aunque también se ha descrito en casos de LECS asociado a medicación en conjunto con el perfil de anticuerpos de este subtipo. Los anticuerpos anti-histona y anti-ADNs pueden presentarse en 24-95% de LES idiopático. La determinación de AAN pertenece al cribado estándar en LEC y debería ser controlado anualmente; si aparece con un patrón homogéneo o a títulos alto ($\geq 1/360$) o sospecha clínica de LES debería también realizarse la determinación de anti-ADNs. Los factores del complemento, especialmente C2 y C4, son generalmente normales en LEC, en contraste con el LES, donde suelen estar bajos por consumo y pueden ser útiles en el seguimiento de la enfermedad. Hay deficiencias de C2 y C4 genéticamente determinadas que pueden estar asociadas a LES y también con LEC. En estos casos podría determinarse la actividad del complemento hemolítico (CH50), que es una prueba costosa y que consume tiempo. En la vasculitis urticariforme con hipocomplementemia C4, deben determinarse también el C1q y los anticuerpos C1q.⁶⁷

Los anticuerpos antifosfolípidos (cardiolipina, anticoagulante lúpico y beta-2-glicoproteína) son marcadores serológicos que están asociados con eventos trombóticos y abortos (síndrome antifosfolípidos). Se han encontrado positivos en el 31% de los pacientes con LEC, mientras que la prevalencia es ligeramente más alta si hay LES (30-40%); con pocas complicaciones en el LEC (abortos espontáneos o trombosis venosa).^{66,67}

También debemos vigilar las anormalidades de laboratorio que pueden asociarse a la medicación para tratamiento del LEC.⁶⁶

1.11. TRATAMIENTO

Aunque hay muchos fármacos aprobados para LES y otras enfermedades inmunológicas, ninguna medicación lo ha sido específicamente para el tratamiento del LEC y hay pocos estudios randomizados que comparan el uso de tratamientos tópicos o sistémicos en pacientes con LEC.^{68,69} Por lo tanto, la mayoría de los tratamientos que usamos en el LEC son aplicados fuera de indicaciones de ficha técnica, y están basados en ensayos abiertos, series de casos, análisis retrospectivos y la opinión de expertos.⁷⁰

1.11.1. FOTOPREVENCIÓN

La recomendación de evitar la exposición a la radiación UV, solar o provenientes de fuentes artificiales, es fundamental para todos los tipos de LEC. Un estudio randomizado y controlado demostró que la aplicación de pantallas solares de amplio espectro con alto factor de protección previene las lesiones inducidas por UV bajo condiciones estandarizadas.⁷¹ Las pantallas solares de amplio espectro, UVA/UVB y luz visible, con al menos 50 de factor de protección solar (FPS) son las más recomendadas.

La ropa fotoprotectora puede ser una opción para pacientes que requieren o deseen una fotoprotección adicional; sin embargo, aún cuando los textiles empleados no sean específicamente fotoprotectores, estudios de radiación han demostrado que pueden ofrecer una fotoprotección equivalente a un pantallas solares de SPF 30 o más.^{72,73} Los pacientes con LEC no deberían trabajar o realizar actividades lúdico-deportivas bajo alta exposición UV, horas pico de sol, ni visitar sitios con índices altos de radiación UV sin fotoprotección, o los salones de bronceado. Se recomienda, además, utilizar bombillas de luz con baja radiación UV, en un esfuerzo por minimizar la exposición crónica UV.^{68,72}

La luz solar es requerida para la síntesis de vitamina D, por lo que es importante vigilar estos niveles en pacientes con LED que evitan la exposición UV y usan fotoprotectores. Se recomienda suplementar con al menos 400 IU/día de vitamina 3 (colecalciferol) en estos pacientes.⁷²

1.11.2. TRATAMIENTO TÓPICO

1.11.2.1. CORTICOIDES TÓPICOS

Los corticoides tópicos constituyen el principal tratamiento de las lesiones cutáneas en LEC localizado, siendo efectivos en todos los subtipos. Solos o en combinación con fármacos sistémicos, los corticoides son muy efectivos, reduciendo el eritema y la descamación. Solo un estudio randomizado y controlado, comparaba el uso de fluocinonida al 0,05% (corticoide de alta potencia) con hidrocortisona al 1% en un lapso de 12 semanas, en 78 pacientes con LED.^{68,69} En este estudio se demostró que los corticoides tópicos de alta potencia son más efectivos que los de baja potencia. Sin embargo, son bien conocidos sus efectos secundarios (ej., atrofia,

telangiectasias, rosácea inducida por corticoides, foliculitis), por lo que este tipo de tratamiento debería ser limitado en el tiempo e intermitente, sobre todo en áreas como la cara.

1.11.2.2. INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA

El advenimiento de los inhibidores de la calcineurina ha contribuido al armamento terapéutico de la terapia tópica en LEC. Ellos interfieren con las señales de transducción intracitoplasmática que impulsan el factor nuclear de linfocitos T activados, modulando así varios mecanismos inflamatorios. Los dos compuestos disponibles, pimecrolimus y tacrolimus, a diferencia de los corticoides tópicos, no inducen atrofia, púrpura o telangiectasias características. Solo pocos estudios son randomizados y comparativos. En general, son bien tolerados, pero la efectividad es variable dependiendo del subtipo de LEC; en monoterapia son más eficaces en los LECA, LECS y lupus tímido, y menos en LED, probablemente por la hiperqueratosis.⁶⁹ En un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado por vehículo placebo,⁷⁴ que incluía 30 pacientes con varios subtipos de LEC, se observó mejoría significativa en el edema y el eritema usando tacrolimus al 0,1% pomada, comparado con el vehículo, mientras que no tuvo ningún efecto sobre la descamación o hipertrofia, así como sobre los síntomas subjetivos, como las disestesias. Las mejores respuestas fueron obtenidas en lupus tímido, seguido de LECS, y en las zonas de la cara comparada con otras localizaciones.^{69,70} En otro estudio en 21 pacientes con LED, aunque la aplicación de propionato de clobetasol al 0,05% por 6 semanas resultó con mejores resultados que tacrolimus en pomada al 0,1%, en ambos grupos hubo disminución de la actividad de la enfermedad.⁷⁵

1.11.2.3. OTROS AGENTES TÓPICOS

Los retinoides tópicos, como el tazaroteno al 0,05% en gel, la tretinoína al 0,025% en gel y 0,05% en crema, han demostrado eficacia en el tratamiento de LEC refractario, especialmente en las lesiones hipertróficas.⁶⁹

El imiquimod es un fármaco modificador de la respuesta inmune que también se ha utilizado, pero con resultados contradictorios.⁶⁹

1.11.3. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

Los tratamientos sistémicos no solo son empleados para tratar las lesiones extensas o refractarias de LEC, también pueden prevenir el desarrollo de enfermedad sistémica, disminuir las recaídas y reducir el daño en el curso de la enfermedad.

1.11.3.1. ANTIMALÁRICOS

Los antimaláricos son la primera línea terapéutica en todas las formas de LEC. Los más usados son la cloroquina (CQ) y la hidroxicloroquina (HCQ), que después de los años 60 fueron reemplazando a la quinacrina por causar menos efectos secundarios. Sin embargo, la aparición de retinopatía irreversible está limitado al empleo de CQ e HCQ, resultado de su utilización a altas dosis, pudiendo prevenirse no excediendo la dosis diaria de 2,3 mg/Kg para la CQ, y de 5,0 mg/Kg de peso real.⁶⁹

El mecanismo de acción exacto es desconocido, pero tiene propiedades anti-inflamatorias e inmunomoduladoras, que incluyen fotoprotección, estabilización lisosomal, supresión de la presentación de antígenos, inhibición de las prostaglandinas y de la peroxidación lipídica, de la síntesis de citocinas (TNF- α , IL-1, IL-6 e IFN- γ) y de la señalización por los receptores *toll-like* endosómicos, que activan las células dendríticas y linfocitos B.⁷⁶⁻⁷⁸

Aunque solo debe emplearse como monoterapia en casos leves de LES, los antimaláricos pueden inducir remisión y prevenir la exacerbación de las formas crónicas; también mejoran los síntomas de debilidad, serositis, úlceras mucosas, mialgias y artralgias. La efectividad de los antimaláricos es del 50-80% en LECS,

50-85% en LED y 90% en lupus túbido. Los antimaláricos deben ser utilizados en LED si no existen contraindicaciones, la terapia tópica fue ineficaz o con recaídas precoces tras el cese de la misma, o en casos de lesiones extensas para la aplicación de terapia local. También han demostrado eficacia en algunas lesiones inespecíficas del LE, como la calcinosis cutis.⁷⁷ El efecto terapéutico se observa entre 4-6 semanas, por lo que debe esperarse al menos 2 meses, antes de cambiar a otra terapia.^{76,78}

1.11.3.2. CORTICOIDES SISTÉMICOS

Los corticoides sistémicos están indicados en LEC muy agudo y severo, como LECA generalizado, LECS tipo NET, paniculitis LE, o en combinación con antimaláricos por el retraso de su acción terapéutica. Debería evitarse su uso a largo plazo por el riesgo de efectos secundarios, como osteoporosis, diabetes mellitus, etc. La dosis habitual es 0,5-1,0 mg/kg/día por 2-4 semanas, con posterior descenso progresivo; o bien la modalidad de pulso IV durante 3 días (LECS). En LED no debería emplearse porque las dosis a la que responden suelen ser mayor a 1 mg/kg/día y, es habitual, el rápido rebote tras su suspensión.^{69,76}

1.11.3.3. RETINOIDES ORALES

Considerada segunda línea de tratamiento sistémico en 1996 por las guías de la Academia Americana de Dermatología. Presentan una estructura que semeja la vitamina A, un nutriente esencial que interviene en el crecimiento y diferenciación celular.⁶⁹ En un estudio doble ciego y multicéntrico, no encontraron diferencias en la respuesta a acitretino (50mg/día) e HCQ (400mg/día), 46% vs 50%. En otro estudio en 50 pacientes con LED, observaron una buena respuesta en el 86,9% de los casos. Hay casos aislados descritos en la literatura de formas de LED hipertrófico con buenos resultados con acitretino. También se ha usado en combinación isotretinoína e HCQ en casos refractarios y en LED hipertrófico.⁸¹ Tienen un perfil de efectos secundarios bajo. La dosis recomendada para acitretino es 0,2-1,0 mg/kg/día y de isotretinoína 0,5-1,0mg/kg/día, en LEC.⁸⁰ Las recaídas suelen ser rápidas tras la suspensión del fármaco. Es esencial la anticoncepción debido al potencial teratogénico.

1.11.3.4. METOTREXATO

También considerado como tratamiento sistémico de segunda línea; están indicados en pacientes con LED y LECS refractarios a antimaláricos; o en aquellos que no los toleran.⁶⁹ Es un análogo del ácido fólico, inhibiendo la hidrofolato reductasa, responsable de la conversión de dihidrofolato a tetrahidrofolato, necesario para varias enzimas clave en la síntesis de los nucleótidos pirimidínicos y purínicos. Sus efectos antiinflamatorios se deben a su acción sobre la adenosina (inhibición de cascada oxidativa en neutrófilos y monocitos, prevención de quimiotaxis de leucocitos, inhibición de la secreción de citocinas por monocitos y macrófagos, como TNF- α , IFN- γ , IL-6 e IL-12), la inducción de apoptosis en linfocitos T CD4+ activados y proliferativos, y la inhibición de la actividad de la IL-1.⁸⁰ Los pacientes que mejor responden son las formas localizadas de LED, en lugar de las generalizadas, y en los LECS. En LEC, se recomienda una dosis de 7,5-25 mg (0,2 mg/kg) oral o inyección SC, con ácido fólico 24 horas después de la dosis de metotrexato, para reducir los efectos secundarios.⁸⁰

1.11.3.5. DAPSONA

Inhíbe la síntesis del ácido dihidrofólico, protegiendo así las células del daño autooxidativo tisular, mediado por neutrófilos, al convertir la mieloperoxidasa en un componente inactivo y bloqueando la quimiotaxis de los neutrófilos. La eficacia de la dapsona solo ha sido demostrada en series de casos y casos aislados. Ha sido utilizada con buenos resultados en LE ampollar, donde la consideran primera línea de tratamiento, paniculitis lúpica, vasculitis urticarial, LECS y en LED hiperqueratósico. La dosis terapéutica está entre 25-150 (máximo 200) mg/día, comenzando con una dosis baja e ir incrementando gradualmente. Debido a su potencial hemólisis y metahemoglobinemia, efectos secundarios dosis dependiente, debe ser excluida la posibilidad de un déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa previo al inicio de la terapia.⁸⁰

1.11.3.6. MICOFENOLATO DE MOFETILO (MMF) Y MICOFENOLATO SÓDICO (EC-MPS)

Está recomendado como tercera línea de tratamiento en pacientes con LEC refractario. Después de la absorción oral, es transformado en ácido micofenólico, que es un inhibidor de la monofosfato inosina deshidrogenasa, enzima clave de la síntesis del nucleótido guanosina dentro de linfocitos T y B, inhibiendo la proliferación linfocitaria; induciendo apoptosis de linfocitos T activados e impidiendo la producción de anticuerpos por linfocitos B.⁸⁰ También afecta a otras células del sistema inmune como las dendríticas, e inhibe la expresión de moléculas de adhesión y la producción de óxido nítrico sintetasa limitando el estrés oxidativo.^{80,81} En informes de casos aislados, el MMF ha sido beneficioso en lupus pernicioso, paniculitis lúpica, LED, LECS y lupus tímido, refractario a tratamiento convencional.⁷⁶ El MMF debería ser administrado entre 1-3 gr/día, iniciando con cantidades bajas para subir de forma progresiva en 1-2 meses hasta alcanzar 2-3 gr/día, dosis con la cual se obtienen los mejores beneficios clínicos. El EC-MPS es la forma de MMF con cubierta entérica, con menos efectos gastrointestinales.⁸⁰

1.11.3.7. TALIDOMIDA

Inhibe la síntesis de TNF- α y modifica la inducción de moléculas de adhesión en las células del endotelio y leucocitos que dependen de la expresión de TNF- α . En modelos murinos, inhibe la apoptosis inducida por radiaciones UVB. Se han obtenido buenos resultados en pacientes con LED, LECS y paniculitis lúpica, pero con una alta tasa de recaídas tras suspensión. Se recomienda en casos seleccionados de LEC refractario, preferiblemente en asociación con antimaláricos. La dosis habitual es entre 50-100 mg/día. Sus principales efectos secundarios son su potencial teratogénico y la neuropatía periférica irreversible.^{69,80}

1.11.3.8. AZATIOPRINA

Es una prodroga de la 6-mercaptopurina, antimetabolito purínico, causante de citotoxicidad y actividad inmunosupresora; más selectivos sobre linfocitos T que linfocitos B. Deben determinarse los niveles de la enzima tiopurina metiltransferasa

(TPMT), para descartar deficiencias de la misma y ajustar dosis, y así evitar acúmulo de nucleótidos de tioguanina que incrementan la toxicidad hematológica. Ha sido utilizado de forma beneficiosa en pacientes con LECS y LED refractario a terapia convencional, inicialmente con prednisona 20-30 mg/día, empezando la retirada de ésta última con el aclaramiento de las lesiones. No debería ser considerada en LEC sin compromiso sistémico. El rango de dosis está en 1,0-2,5 mg/kg/día, con efectos clínicos entre 1-2 meses después del comienzo de la terapia.^{69,80}

1.11.3.9. CICLOSPORINA

Inhibe la función de los linfocitos T, al prevenir la desfosforilación de factores nucleares, bloqueando la transcripción de genes. Se ha usado en pacientes con LES y manifestaciones cutáneas, donde se ha visto buena respuesta en rash malar, paniculitis lúpica y lesiones inespecíficas, como la vasculitis. En LED hay resultados contradictorios. Se usa a dosis de 2,5-5,0 mg/kg/día, con máximos beneficios a las 4 semanas, cuando se debe empezar a bajar la dosis hasta obtener la mínima dosis de mantenimiento. Por el riesgo de nefrotoxicidad, hipertensión y malignidad no debería ser considerada para tratamiento de LEC sin compromiso sistémico.^{69,80}

1.11.3.10. CICLOFOSFAMIDA

Sus metabolitos activos actúan directamente sobre el ADN, resultando en muerte celular. Sus efectos terapéuticos son rápidos, comenzando en 2-4 días. Ha tenido buenos resultados en pacientes con lesiones cutáneas severas y nefritis lúpica (50 mg/día IV por 4 días consecutivos); en LED y LECS a dosis de 50-200 mg/día con buena respuesta y bajas tasas de recurrencia. No es recomendada en LEC sin compromiso sistémico, ni por largos períodos de tiempo, por el riesgo de malignidades secundarias, especialmente a dosis acumulada de > 80g, cistitis hemorrágica e impacto en la capacidad reproductiva.^{69,80}

1.11.3.11. TERAPIAS BIOLÓGICAS

Las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) son extraídas de un pool de plasma de > 10.000 donantes; a altas dosis (2 g/kg/mes) han sido usadas con éxito en enfermedades autoinmunes. Varios estudios han informado beneficios en pacientes con LEC refractario, pero también ha sido descrito empeoramiento en lesiones con LECS y en LES; por este motivo la mayoría de las guías de tratamiento no recomiendan su uso en esta patología.⁶⁹

El rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD-20 que causa depleción de los linfocitos B periféricos con proteínas transmembrana CD-20. Es de primera línea en pacientes con LEC asociado a enfermedades autoinmunes severas o en aquellas resistentes a tratamiento convencional. Alcanzan buenos resultados, con remisiones mantenidas por más de 20 meses.⁸¹

La terapia anticitocinas, con moléculas blanco como la IL-10, la IL-6 y los IFN- α - β - ω , y los inhibidores de las cinasas, de los ligandos de linfocitos B y de la fosfodiesterasa solo se han aplicado, en ensayos individuales, a pacientes con compromiso cutáneo dentro de la enfermedad sistémica, por lo que necesitan futuras investigaciones para determinar la relevancia de sus beneficios en pacientes con LEC. En general, ninguno de estos tratamientos se recomiendan para el tratamiento del LEC sin afectación sistémica.⁸¹

1.12. COMORBILIDAD

1.12.1. CÁNCER

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes tienen un aumento de la morbilidad y mortalidad por cáncer. Hay más de 100 casos publicados de LED y carcinoma epidermoide en piel lesional; y el LECS se ha asociado con varios cánceres internos.⁸²

En un estudio realizado con la base de datos de registro nacional de Suecia,⁸³ con 3663 pacientes con LEC seguidos durante 4 años, se demostró que pacientes con LEC tienen un aumento significativo en el riesgo de cáncer. El riesgo más alto se encontró para cáncer bucal, seguido por linfomas, cáncer pulmonar y cáncer cutáneo no melanoma. Aunque no se demostró en ese estudio, las causas de este aumento del riesgo de padecer cáncer en pacientes con LEC, es probable que otros

factores, como el hábito tabáquico, la mayor sensibilidad a las radiaciones UV y las infecciones víricas, como el virus del papiloma humano (VPH), jueguen un papel importante. Sin embargo, otro estudio recientemente publicado, realizado con la base de datos de la población de Olmsted County, Minnesota, en 155 pacientes con LEC, seguidos durante 14,6 años, no encontraron incremento en el riesgo de ningún tipo de cáncer, cuando lo comparaban con controles sin LEC.⁸⁴

1.12.2. RIESGO CARDIOVASCULAR

Es bien conocido que el LES causa un incremento del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular, debido a la inflamación sistémica crónica, como ocurre en otras patologías inflamatorias autoinmunes. En el LEC, esta asociación con aumento del riesgo cardiovascular (RCV), es menos conocida. Con la base de datos de la población de Olmsted County, Minnesota, han informado un aumento en el riesgo de enfermedades cerebrovasculares y de la tensión arterial periférica, pero no de enfermedad coronaria isquémica en pacientes con LEC.⁸⁵ En un estudio muy reciente, elaborado sobre la base nacional de datos de Dinamarca,⁸⁶ describen que tanto el LES como el LEC están asociados con un aumento de enfermedad cardiovascular y de la mortalidad por todas las causas, siendo el riesgo mayor en los pacientes ≤ 50 años para ambos tipos de LE. Aunque la patogénesis entre LEC y RCV permanece incierta, se cree que la inflamación local en el LEC, disparada por estímulos ambientales como la radiación UV, con producción y liberación de citocinas que puedan producir una respuesta inflamatoria sistémica.

El único estudio de síndrome metabólico y LEC en la literatura revisada, muy recientemente publicado, observó en el grupo con LED comparado con el grupo control, un aumento en la prevalencia de síndrome metabólico (SM) (48,3% vs. 24,4%), de hipertrigliceridemia (43,3% vs. 22,0%) y de HDL-colesterol bajo (61,7% vs 23,2%); sin apreciar cambios en las características clínicas del LED entre pacientes con y sin SM.⁸⁷

1.12.3. HÁBITOS TÓXICOS

1.12.3.1. TABACO

Varios estudios han demostrado que el tabaco es un factor de riesgo para LEC. La prevalencia de fumadores activos varía del 17% al 46% en LES, y entre un 59,5% y 84,6% en LEC.⁸⁸⁻⁹¹ Khun et al,⁹¹ realizaron un estudio transversal y multicéntrico, en 1002 pacientes de 14 países, encontrando una prevalencia de fumadores significativamente mayor en pacientes con LEC (59,5%) en comparación con la prevalencia en la población general adulta de Europa (25%-30%); con un 87,2% de los pacientes fumadores al diagnóstico de LEC, lo que podría sugerir que el tabaco pueda ser un inductor de LEC. Se ha descrito una mayor prevalencia de fumadores en los subtipos tímido y LED;^{91,92} una mayor actividad y las secuelas de la enfermedad; así como una menor eficacia de antimaláricos en fumadores,⁹¹ aunque esto último permanece controversial.^{93,94}

1.12.3.2. ALCOHOL

Los estudios realizados sobre consumo de alcohol y LES arrojan resultados contradictorios, mientras unos demuestran efecto protector,⁹⁵ otros no descubren asociación significativa.^{88,96} Boeckler et al⁸⁸ no encontraron diferencias significativas en el consumo de alcohol entre pacientes con LEC y controles de población general.

1.13. CALIDAD DE VIDA EN LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO

La mayoría de las enfermedades dermatológicas tienen un impacto significativo en la calidad de vida relacionada con la salud, sin embargo, con respecto a LEC, la información es limitada. Las enfermedades dermatológicas no solo causan malestar por la enfermedad en sí, también es resultado de cómo otras personas los perciben por su apariencia. Como resultado de ello, ésta población puede tener un deterioro de su estado mental, especialmente ansiedad y depresión. El LEC, sobre todo las formas crónicas, pueden también conducir a discapacidad y desfiguración permanente.⁹⁷

Existen diferentes instrumentos disponibles para medir este impacto en la calidad de vida, pero ninguno es específico para pacientes con LEC. Los estudios que se han realizado en LEC han utilizado el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (*Dermatology Life Quality Index, DLQI*), el *Skindex*, la Encuesta Corta de Salud de 36 ítems (36 ítem *Short-Form Health Survey, S- 36*) y la escala visual analógica para dolor y prurito.⁹⁷

La actividad de las lesiones cutáneas se relaciona con la calidad de vida, a mayor actividad, peor calidad de vida; y una mejoría en la respuesta de la actividad del LEC se corresponde con un incremento en la calidad de vida.⁹⁸⁻¹⁰⁰

También tienen mayor impacto en la calidad de vida, el sexo femenino,^{101,102} las edades más jóvenes,¹⁰² la fotosensibilidad autopercebida^{102,103} y la presencia de alopecia.¹⁰² Se ha descrito que los pacientes con LED tienen peor calidad de vida que pacientes con LES.¹⁰⁴

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Aunque el lupus eritematoso cutáneo es clasificado como una enfermedad rara por la Agencia Europea del Medicamento (*European Medicines Agency, EMA*),¹⁰⁵ al no afectar más de 5/10.000 habitantes de la Unión Europea, por la severidad de las lesiones y su cronicidad, con repetidas recurrencias, puede ser considerada una enfermedad dermatológica muy debilitante, que puede dejar importantes secuelas; con el riesgo añadido de su potencial progresión a formas sistémicas.

No existen estudios clínicos-epidemiológicos de pacientes con lupus eritematoso cutáneo en el Área Sanitaria de A Coruña, que permitan valorar su comportamiento clínico y la magnitud del problema, para así, en el futuro, diseñar las estrategias correspondientes para su manejo.

No sabemos cómo se afecta la calidad de vida en los enfermos con lupus eritematoso cutáneo dentro de nuestra Área Sanitaria, y tampoco qué factores la condicionan. Acrecentar el conocimiento de estos factores, nos permitirá en el futuro optimizar la valoración integral de esos pacientes para mejorar su calidad de vida.

Cuantificar la relevancia clínica del hábito tabáquico en pacientes con lupus eritematoso cutáneo, que de resultar un factor precipitante en pacientes susceptibles, al ser un elemento modificable, permitirá recomendar de forma estricta la deshabitación al tabaco.

Los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con lupus eritematoso cutáneo del Área Sanitaria de A Coruña se desconocen, hasta ahora bien establecido en LES, pero es controvertido cuando solo hay afectación cutánea.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

Características clínico-epidemiológicas de los pacientes con lupus eritematoso cutáneo en el Área Sanitaria de A Coruña.

H0: No existen características diferenciales en los pacientes con lupus eritematoso cutáneo en comparación a otras poblaciones.

H1: Existen características diferenciales en los pacientes con lupus eritematoso cutáneo en comparación a otras poblaciones.

Lupus eritematoso cutáneo y afectación sistémica.

H0: No existen variables predictoras de lupus eritematoso sistémico en los pacientes con lupus eritematoso cutáneo.

H1: Existen variables predictoras de lupus eritematoso sistémico en los pacientes con lupus eritematoso cutáneo.

Factores asociados a la actividad del lupus eritematoso cutáneo.

H0: No existen variables predictoras de la actividad en el lupus eritematoso cutáneo.

H1: Existen variables predictoras de la actividad en el lupus eritematoso cutáneo.

Hábito tabáquico y lupus eritematoso cutáneo

H0: No existe relación entre el hábito tabáquico y la prevalencia y actividad del lupus eritematoso cutáneo.

H1: Existe relación entre el hábito tabáquico y la prevalencia y actividad del lupus eritematoso cutáneo.

Factores asociados al síndrome metabólico en lupus eritematoso cutáneo.

H0: No existe variables predictoras de síndrome metabólico en el lupus eritematoso cutáneo.

H1: Existe variables predictoras de síndrome metabólico en el lupus eritematoso cutáneo.

Factores asociados al riesgo cardiovascular en lupus eritematoso cutáneo.

H0: No existe variables predictoras de riesgo cardiovascular en el lupus eritematoso cutáneo.

H1: Existe variables predictoras de riesgo cardiovascular en el lupus eritematoso cutáneo.

Factores asociados a la calidad de vida.

H0: No existen variables predictoras de la calidad de vida en el lupus eritematoso cutáneo.

H1: Existen variables predictoras de la calidad de vida en el lupus eritematoso cutáneo.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Determinar las características epidemiológicas y clínicas de los diferentes subtipos de lupus eritematoso cutáneo en el Área Sanitaria de A Coruña, y compararlas con otras poblaciones.

Establecer la prevalencia del hábito tabáquico y su relación con el lupus eritematoso cutáneo y su actividad.

Estimar la prevalencia de otras comorbilidades asociadas a lupus eritematoso cutáneo.

Analizar la prevalencia y factores asociados con:

- la presencia de lupus eritematoso sistémico;
- la actividad y las secuelas de la enfermedad cutánea;
- el síndrome metabólico;
- los factores de riesgo cardiovascular; y
- la calidad de vida en los pacientes con lupus eritematoso cutáneo.

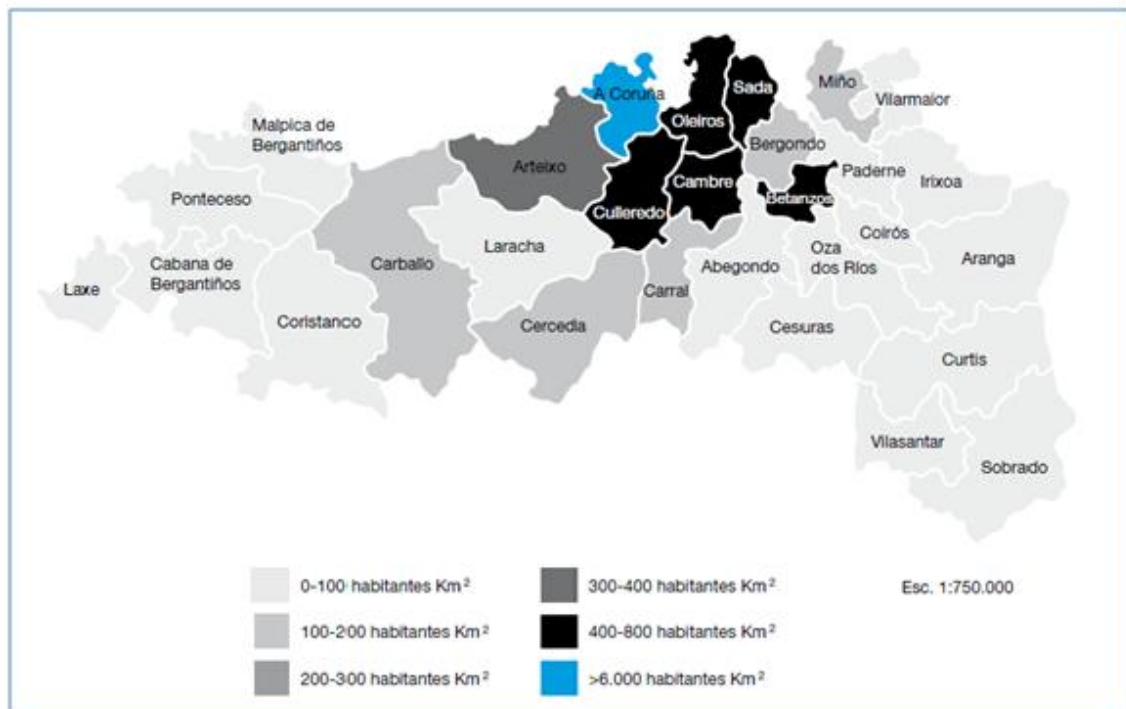
5. MATERIALES Y MÉTODOS

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. ÁMBITO Y PERÍODO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio transversal descriptivo de prevalencia en pacientes con afectación cutánea por lupus eritematoso pertenecientes al Área Sanitaria de A Coruña, entre abril de 2013 y agosto de 2016. Según datos recogidos de la Memoria Anual 2015 de la Gerencia de Gestión Integrada de A Coruña,¹⁰⁶ la población de área de influencia del Servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario de A Coruña es de 507.594 habitantes (Figura 1).

Figura 1. Población y área de influencia del Servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario de A Coruña.



Fuente: Adaptado de: Memoria Anual 2015 de la Gerencia de Gestión Integrada de A Coruña. [mapa de población modificado] (en línea). [Acceso 01 diciembre 2016]. Disponible en <<http://hospitalcoruna.sergas.es/conocenos/Memorias/Memoria%20XXIAC%202015.pdf>>

5.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios para la inclusión en el estudio fueron: Pacientes con diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo, mayores de 18 años, que consultaron en el Servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña durante el periodo mencionado, pertenecieran al Área Sanitaria de A Coruña y dieran su consentimiento para participar.

El diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo requirió de confirmación histológica o el diagnóstico previo de lupus eritematoso sistémico con lesiones cutáneas específicas o inespecíficas.

Se excluyeron los pacientes menores de 18 años, con deterioro cognitivo previo, con diagnóstico dudoso y provisional de LEC, con síndromes de superposición y los que no otorgaron su consentimiento para participar en el estudio.

5.3 JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

El total de pacientes incluidos en el estudio es de 260, lo que permite estimar los parámetros de interés sobre las características generales de los pacientes, con una seguridad del 95% y una precisión del 6,5%.

5.4. MEDICIONES

El registro de los pacientes se realizó con el número interno de pacientes incluidos en el estudio, siguiendo un orden cronológico según la fecha de la entrevista, el nombre y el número de la historia clínica, previo consentimiento expreso y por escrito (Anexos 1A, 1B, 1C y 1D), según la Ley de Protección de Datos. Todos los datos del paciente están solo a disposición de los facultativos implicados en el diagnóstico, tratamiento y recolección de datos de este estudio, quedando plenamente garantizado el derecho del enfermo a su intimidad personal. La estructura del cuestionario para pacientes con LEC es presentado en detalle en la ficha de recolección de datos (Anexo 2), así como la hoja de información sobre el estudio (Anexos 3A y 3B).

5.4.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES CON LEC:

Para caracterizar los pacientes y la enfermedad se utilizó el *EUSCLE Core Set Questionnaire*,⁶¹ el cual está dividido en seis secciones (A-F):

A) Datos del paciente

Se incluyó la fecha de nacimiento y el sexo (hombre y mujer).

B) Diagnóstico

Se registró el diagnóstico de LEC y si estaba asociado a LES, con las respectivas fechas del diagnóstico. Se revisaron los criterios del ACR para el diagnóstico de LES establecidos en 1971 y revisados en 1982⁵³ y 1997.⁵⁴ Estos 11 criterios clínicos y de laboratorio se registraron individualmente según su presencia en la actualidad, solo en el pasado o si después de estar en el pasado, desaparecieron por un cierto tiempo y ahora vuelven a estar en el presente. De acuerdo a los criterios del ACR, el LES fue diagnosticado si 4 de los 11 criterios ocurrían simultáneamente o de forma sucesiva. Se clasificaron también como LES, aquellos pacientes que tenían el diagnóstico previo, aún sin cumplir los 4 criterios de la ACR.

Se indagó por el diagnóstico de LES o LEC inducido por fármacos y cuál fue el fármaco implicado en caso afirmativo.

Se investigó por posible asociación con erupción polimorfa lumínica (EPL) y síndrome de Sjögren (SS), con la fecha de diagnóstico, y con otras enfermedades de larga evolución (v.g.: enfermedades autoinmunes, HTA, dislipemias, enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer, infecciones, etc.)

C) Compromiso cutáneo

Se detallaron las manifestaciones clínicas, la histología y la inmunofluorescencia directa, así como la fotosensibilidad. La diferenciación entre lesiones cutáneas de LE específicas e inespecíficas se estableció por la presencia de cambios histológicos definidos para LEC basados en la clasificación de Gilliam y Somtheimer (lesiones específicas de LE) y aquellos que no comparten este patrón de cambios histológicos (lesiones inespecíficas de LE). Las lesiones específicas de LE se subdividieron en LECA, LECS, LECC y LECI de acuerdo a la Clasificación de

Duesseldorf del 2004. El subtipo LECC a su vez se divide en LED, paniculitis lúpica o LE profundo (LEP) y LE perniótico. El LE túmido (LET) o LECI fue también incluido basado en sus características clínicas e histológicas, así como su pronóstico favorable. Todas las lesiones específicas fueron registradas con la fecha del diagnóstico, su localización o no en zonas fotoexpuestas y si ha habido confirmación histológica.

Se preguntó por lesiones inespecíficas de LE, incluyendo púrpura palpable, vasculitis leucocitoclástica urticarial y otras vasculitis, síndrome de Raynaud, telangiectasias periungueales y otros cambios ungueales y periungueales, lívedo reticularis, tromboflebitis, alopecia difusa, anetodermia, eritema multiforme, nódulos reumáticos, esclerodactilia, mucinosis pápulonodular, lesiones ampollosas y otras más infrecuentes, como eritromelalgia, etc. (Tabla 5).

Se registró si fue investigada la inmunofluorescencia directa (IFD), así como los depósitos de inmunoglobulinas y componentes del complemento en la unión dermoepidérmica en muestras de piel lesional y no lesional, y su distribución topográfica en áreas fotoexpuestas y no fotoexpuestas.

La historia de fotosensibilidad se volvió a explorar en este apartado, así como la realización de pruebas de fotoprovocación.

D) Actividad y secuelas de la enfermedad.

En esta sección se incluyó el Índice de Actividad y Área de Enfermedad del LEC (CLASI), que mide tanto la actividad como las secuelas de las lesiones cutáneas en dos puntuaciones separadas para cada paciente. Se registró en una tabla donde las filas señalan las diferentes áreas anatómicas y las columnas los signos clínicos. La actividad se puntuó en base al eritema (0 a 3), la descamación y la hipertrofia (0 a 2), el compromiso de mucosas (ausente 0, si había lesión o ulceración 1), la pérdida reciente de pelo (≤ 30 días) (si la había era 1 y si no era 0), y la alopecia no cicatricial se evaluó dependiendo si había o no afectación, y si la había si era difusa (1) o por parches (2 y 3, si era en 1 o en >1 cuadrantes). Las secuelas fueron valoradas en función de la despigmentación (ausente 0, presente 1), que si era de duración ≥ 12 meses se considera permanente, doblando la puntuación, y la cicatrización atrófica o paniculitis (0-2) en cada zona anatómica. La alopecia cicatricial también fue calificada, dependiendo si estaba ausente (0) o presente por cuadrantes en el cuero cabelludo (3, 4, 5 y 6 puntos para 1,2,3 y 4 cuadrantes

respectivamente). Las puntuaciones pueden variar entre 0 y 70 para la actividad CLASI y entre 0 y 56 para el daño CLASI, indicando una valoración más alta una mayor actividad o secuelas de la enfermedad

E) Análisis de laboratorio

Parámetros serológicos analizados desde el diagnóstico de la enfermedad

Se indagaron sobre los AAN, determinados por células HEp-2, considerándose positivos a títulos $>1/160$, negativo valores $< 1/160$ y limítrofes $1=160$. La presencia de los anticuerpos extraíbles del núcleo (ENAs), sus fracciones, anti-Ro/SSA (52-kD y 60-kD), anti-La/SSB, anti-Sm, anti-RNP y anti-histona, anti-cardiolipina (IgM, IgG), anticoagulante lúpico (AL) y beta-2-glicoproteína 1 también se incluyeron en el estudio.

Parámetros indicadores de actividad de la enfermedad

Solo se tomaron en cuenta los datos analizados en el último año de anticuerpos anti-ADNs, componentes del complemento C3, C4 y C1q, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C-reactiva (PCR), que son marcadores inespecíficos de inflamación, así como leucopenia, linfopenia y proteinuria, que forman parte de los criterios de la ACR. En los pacientes que no tenían control analítico reciente (≤ 1 año) se realizó un análisis de laboratorio con los parámetros arriba mencionados.

F) Tratamiento

Incluyó el uso de fotoprotección y la medicación, tanto tópica como sistémica, que había recibido en el transcurso de la enfermedad. Se registró la respuesta autorreferida a la fotopreención y a los tratamientos.

Al final del *EUSCLE Core Set Questionnaire*, se interrogó sobre hábitos tabáquicos y si estaban en relación a la fecha en el que le fue hecho el diagnóstico de LEC; si estuvo embarazada y si lo asoció a recaída de la enfermedad.

5.4.2. COMORBILIDAD

5.4.2.1. EXPOSICIÓN AL TABACO Y DEPENDENCIA

El estudio de los hábitos tabáquicos se completó con las siguientes determinaciones:

5.4.2.1.1. CANTIDAD DE TABACO CONSUMIDO

Se interrogó sobre el número de cigarrillos consumidos al día, se multiplicó por el número de años que llevaba consumiendo esa cantidad de tabaco, y su resultado se dividió entre 20, quedando ambos datos englobados en el concepto de número de paquetes-año.

5.4.2.1.2. TEST DE FAGERSTRÖM

Mide el grado de dependencia física de la nicotina. Se utilizó la versión española del Test de Fagerström analizada en una muestra de fumadores de Galicia, validada por Becoña y Vazquez,¹⁰⁷ incluye 6 preguntas de respuestas múltiples y, dependiendo de cada una de las respuestas, se obtuvo una determinada puntuación, que se sumó obteniendo una calificación total entre 0 y 10 puntos. Puntuaciones en este test ≤ 4 puntos indican dependencia baja; valores de 5-6 dependencia moderada; y ≥ 7 dependencia alta.¹⁰⁸

5.4.2.2. EXPOSICIÓN AL ALCOHOL

El consumo de alcohol se describió en términos de gramos de alcohol consumidos. En Europa, una bebida estándar contiene 10 gramos de alcohol absoluto, equivalente a una medida estándar de: 330 ml de cerveza al 5%, 140 ml de vino al 12%, 90 ml de vinos fortificados (por ejemplo jerez) al 18%, 70 ml de licor o aperitivo al 25% y 40 ml de bebidas espirituosas al 40%.¹⁰⁹

El consumo de riesgo y el consumo perjudicial se definió según los criterios de la OMS. El consumo de riesgo puede acarrear consecuencias perjudiciales para la salud, si el hábito persiste; comprende el consumo regular diario de 20 a 40 g de alcohol en mujeres y de 40 a 60 g diarios en hombres. El consumo perjudicial se refiere a un patrón de consumo que afecta a las personas tanto en su salud física (ej. cirrosis) como en su salud mental (ej. depresión resultante del consumo); se

definió como consumo regular promedio de más de 40 g de alcohol diarios en mujeres y de más de 60 g diarios en hombres.¹⁰⁹

5.4.2.3. ÍNDICE DE CHARLSON (IC)

Fue desarrollado por Mary Charlson y cols en 1987.¹¹⁰ Predice el riesgo de mortalidad a 1 año debida a comorbilidades. Incluye 19 condiciones médicas catalogadas en cuatro grupos, de acuerdo al peso asignado a cada enfermedad en cuanto al riesgo relativo (RR) de mortalidad, así por ejemplo un RR <1,2 se valora como 0, un RR $\geq 1,2$ y < 1,5 como 1, un RR $\geq 1,5$ y <2,5 como un 2, un RR $\geq 2,5$ y < 3,5 como un 3 y a los tumores sólidos metastásicos y SIDA se le otorga un valor de 6. La puntuación total varía entre 0 y 37 puntos, y es la sumatoria de todas las entidades clínicas presentadas por el paciente. El IC ajustado por edad¹¹¹ se basa en los mismos procesos comórbidos, añadiendo un punto por década a partir de los 50 años en adelante. Los valores para el IC y el ajustado a la edad obtenidos clasificaron las comorbilidades en cuatro categorías: 0, 1-2, 3-4 y >4.

5.4.2.4. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Se registró peso, talla y perímetro de cintura y cadera. Las mediciones del peso y la talla se realizaron con una báscula calibrada en el momento de la observación. Se registraron los antecedentes médicos de HTA, diabetes mellitus, hiperlipidemia y enfermedades cardiovasculares, así como el tratamiento para esas patologías que tomaba el paciente en el momento que se realizó la exploración.

Se midió la tensión arterial (TA) con el paciente en sedestación, apoyando la espalda, con el brazo al nivel del corazón, sin consumo de tabaco o cafeína en los últimos 30 minutos, después de 5 minutos de reposo y siguiendo las recomendaciones de las guías NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*, Reino Unido) del 2011: 1) Si la TA medida en la consulta era $\geq 140/90$ mmHg, se tomaba una segunda medición; 2) si la segunda toma era sustancialmente diferente de la primera, se tomaba una tercera; y 3) se registraba la más baja de las últimas dos mediciones.^{112,113}

El diagnóstico de hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) se realizó por medio del estudio electrocardiográfico (ECG), siguiendo los criterios de Sokolow-Lyon (suma de S en V1 + R en V5 o V6 > 35 mm) y Cornell (suma de R en aVL + S en V3, ≥ 28 mm en hombres y ≥ 20 mm en mujeres).¹¹⁴ Un resultado positivo de 1 o ambos

criterios se consideraba HVI. En los pacientes que no tenían ECG reciente (menos de 1 año) se realizó el estudio en el momento de la entrevista.

Se incluyeron los valores de glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDL-c, LDL-c y ácido úrico del año previo. En caso de existir más de una determinación se calculó la media. En los pacientes que no tenían control analítico reciente (de menos de 1 año) se realizó un análisis de laboratorio con los parámetros arriba mencionados.

Con los datos anteriores se calcularon los siguientes índices:

5.4.2.4.1. ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

El IMC es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla, que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. El IMC es el mismo para ambos sexos y para los adultos de todas las edades. Sin embargo, hay que considerarlo como un valor aproximado, porque puede no corresponderse con el mismo nivel de grosor en diferentes personas. Se calculó dividiendo el peso en kilos por el cuadrado de la talla en metros (kg/m^2). De acuerdo con los valores propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se definió como bajo peso ($<18,5$), peso normal ($18,5-24,9$), sobrepeso ($25-29,9$) y obesidad (≥ 30).¹¹⁵⁻¹¹⁶

5.4.2.4.2. ÍNDICE CINTURA-CADERA (ICC)

Se correlaciona mejor con el aumento de tejido adiposo abdominal y con el aumento de riesgo cardiovascular que el IMC. Se calculó dividiendo el diámetro de la cintura (punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca) entre el de la cadera (circunferencia más ancha a nivel de los glúteos). Consideramos como valores de riesgo para obesidad visceral en el ICC ≥ 1 en hombres y $\geq 0,85$ en mujeres.¹¹⁷

5.4.2.4.3. SÍNDROME METABÓLICO

Es un indicador de riesgo aumentado para desarrollar una enfermedad cardiovascular aterosclerótica o diabetes mellitus. Siguiendo los criterios de la *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP-III)*(2001),¹¹⁸⁻¹¹⁹ se consideró que existía síndrome metabólico cuando se cumplían 3 o más de los 5 criterios:

-Obesidad abdominal: diámetro de la cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres.

-Hipertrigliceridemia: Triglicéridos ≥ 150 mg/dL o recibir tratamiento hipolipemiante.

-Colesterol HDL reducido: HDL-C <40 mg/dL en hombres y <50 mg/dL en mujeres o recibir tratamiento hipolipemiante.

-Hipertensión arterial: TAS ≥ 130 mmHg o TAD ≥ 85 mmHg o recibir tratamiento hipotensor.

-Hiperglucemia en ayunas: Glucosa >110 mg/dL o tener tratamiento hipoglucemiante.

5.4.2.4.4. MEDICIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

El riesgo cardiovascular es la probabilidad que tiene un individuo de presentar un evento cardiovascular en un tiempo determinado, estimado mediante un cálculo numérico o un valor cualitativo (riesgo alto, moderado o bajo). Los factores de riesgo son generalmente edad, sexo, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, colesterol total y lipoproteínas de alta densidad. La estimación del riesgo cardiovascular identifica a los individuos en riesgo elevado de presentar acontecimientos cardiovasculares, lo cual permite realizar actividades de prevención de la enfermedad cardiovascular, modificar hábitos de vida y mejorar el manejo clínico de los factores de riesgo con el uso de hipolipemiantes o antihipertensivos, lo cual repercutirá en una reducción de la morbimortalidad cardiovascular.

Existen diferentes métodos de valoración del riesgo cardiovascular basados en estudios epidemiológicos de cohortes realizados en poblaciones durante largos períodos de seguimiento. Hemos empleado 4 modelos matemáticos, multifactoriales, que permiten estimar el riesgo de presentar un episodio cardiovascular en 10 años: Framingham, REGICOR, DORICA y SCORE.¹²⁰

5.4.2.4.4.1. ECUACIÓN DE FRAMINGHAM

En 1948, se inició el proyecto Framingham para evaluar la enfermedad cardiovascular en la población de Framingham (Massachusetts, USA), en hombres y mujeres con edades entre 30 y 62 años sin eventos cardiovasculares previos. Anderson et al publican en 1991 la tabla de Framingham clásica,¹²¹ que estima el

riesgo coronario total (angina de pecho, infarto de miocardio o muerte por enfermedad coronaria) a 10 años. Este modelo matemático está validado en población entre 30 y 74 años; utiliza la edad (años), el tabaquismo, la diabetes, la HVI electrocardiográfica, el colesterol total, el colesterol HDL y la tensión arterial sistólica, ponderados según el sexo, como variables predictoras. Estratifica el riesgo de padecer un evento coronario a los 10 años en bajo (< 10%), medio (10-20 %) y alto (>20%). Con el fin de adaptar la ecuación de riesgo de Framingham a las recomendaciones del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) y *V Joint National Committee* (V JNC), en 1998 se publican las llamadas tablas de riesgo de Framingham por categorías (*Wilson*);¹²² las variables que utiliza son: edad (30-74 años), sexo, tabaquismo (sí/no), diabetes (sí/no) y las categorías de: HDL-colesterol, colesterol total (existen otras tablas cuya categoría no es el colesterol total, sino el LDL-colesterol) y presión arterial sistólica y diastólica; esta tabla sirve para calcular la probabilidad de presentar una enfermedad coronaria total (angina estable, inestable, IAM y muerte coronaria), en un periodo de 10 años. En este estudio se utilizó la versión Framingham -Wilson para el cálculo de RCV.

La ecuación de Framingham, original y por categorías (Framingham-Wilson), sobreestiman el riesgo coronario en poblaciones con incidencia de enfermedad coronaria menor a la población de origen. Sin estudios poblacionales de cohortes que nos permitan el cálculo del riesgo adaptado a la población española y para evitar esta sobrestimación, se ha calibrado la ecuación de Framingham según la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y la incidencia de eventos coronarios en la población diana.

5.4.2.4.4.2. REGICOR

Publicada por Marrugat et al en el 2003,¹²³ es la adaptación para la población española de la ecuación Framingham para el riesgo coronario, tomando en cuenta la prevalencia local de los factores de riesgo y la tasa de incidencia de los eventos coronarios en la población de Girona, utilizando como fuente el registro poblacional de infarto miocárdico (REGICOR).

Tiene en cuenta las siguientes variables: edad (entre 35 a 74 años); sexo; TAS; TAD; tabaquismo; colesterol total; HDL-colesterol y diabetes mellitus. Estima el riesgo coronario global a 10 años, considerando un riesgo coronario alto si es $\geq 20\%$.

5.4.2.4.4.3. DORICA

El estudio DORICA (Dislipemia, Obesidad y Riesgo Cardiovascular)¹²⁴ estima el riesgo coronario global a los 10 años, en pacientes de 25 a 64 años, adaptando la prevalencia de factores de riesgo y tasa de incidencia de acontecimientos coronarios en la población española a la ecuación de Framingham. El riesgo coronario alto se considera ≥ 20 . Los datos fueron obtenidos de estudios epidemiológicos nutricionales y de factores de riesgo cardiovascular de carácter transversal, realizados sobre muestras aleatorias representativas de 9 comunidades autónomas, entre las cuales se encontraba Galicia. En esta ecuación se tomaron en cuenta las variables: edad, sexo, colesterol total, HDL-C, HTA a partir de la TAS y la TAD, tabaquismo, diabetes y obesidad. Esta última, aunque resultó con un impacto teórico modesto sobre la cardiopatía isquémica, sí se relacionó con una mayor frecuencia de otros factores de riesgo cardiovascular en sujetos obesos respecto a los de normopeso.

5.4.2.4.4.4. SCORE

El proyecto SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*)¹²⁵ se genera a partir de 12 estudios de cohorte prospectivos, representativos de 12 países europeos, España entre ellos. Estima el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular en los próximos 10 años, además de la coronariopatía, también incluye el accidente cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica, que comparten el mismo proceso de aterosclerosis del árbol vascular y, por tanto, sus mismos factores de riesgo. Está validado en pacientes de 45 a 64 años, tomando en cuenta las variables sexo, edad, colesterol total o relación colesterol total/ HDL-C, TAS y tabaquismo. Se considera el umbral para definir alto riesgo cardiovascular el 5%.

5.4.3. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

Índice de calidad de vida en dermatología (*Dermatology life quality index*, DLQI)

Para la valoración de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se utilizó la versión validada en español del DLQI.^{126,127} Es un cuestionario específico de Dermatología que mide el impacto de las enfermedades cutáneas en la calidad de vida del paciente durante la semana previa.

Contiene diez preguntas referidas a 6 aspectos de la vida del paciente: sintomatología y sentimientos (preguntas 1,2), actividades de la vida diaria (3,4), ocio y tiempo libre (5,6), trabajo o estudios (7), relaciones personales (8,9) y tratamiento del LE (10). La calificación de cada pregunta varía de 0 (no afectado) a 3 (muy afectado). La puntuación final es entre 0 y 30 puntos, a mayor puntuación mayor alteración de la calidad de vida. Los resultados se han estratificado en: “Sin impacto en la calidad de vida” (puntuación 0-1), “impacto pequeño” (2-5), “impacto moderado” (6-10), “impacto grande” (11-20) y “impacto extremadamente grande” (21-30).

5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se expresan como valor absoluto y porcentaje con la estimación de su 95% intervalo de confianza (95% IC). Las variables cuantitativas como media \pm desviación típica (DT), así como su mediana y rango. La comparación de medias se realizó con el estadístico T de Student o el test U de Mann Whitney, según procediera tras comprobación de la normalidad con el test de Kolgomorov Smirnov. La asociación entre variables cualitativas se realizará por medio del estadístico Chi cuadrado.

Para determinar la correlación entre variables cuantitativas, se calculó el coeficiente de Pearson o rho de Spearman según procediese.

Para determinar las variables asociadas a los eventos de interés (LES, actividad y secuelas de la enfermedad, síndrome metabólico, riesgo cardiovascular y calidad de vida), se efectuó en primer lugar un análisis univariado estimando el Odds Ratio (OR) y su 95% de IC. Tras identificar las variables asociadas a los eventos de interés de forma univariada, se realizó un análisis multivariado de regresión logística. Para dicho análisis, se tomaron en cuenta las diferentes categorías de variables (demográficas, de la enfermedad, de tratamiento, de comorbilidad y analíticas). Finalmente, se realizó un análisis multivariado global teniendo en cuenta todas las variables significativas o clínicamente relevantes, estimando el OR ajustado y su 95% de IC. En el caso de la actividad y secuelas de la enfermedad, también se calculó la regresión lineal múltiple en el análisis multivariante.

Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS Statistics 20.0 para Windows (IBM®, Armonk, NY, EEUU). Para todos los contrastes se dará el p-valor. El nivel de significación estadística establecido en todo el análisis fue $p < 0,05$.

5.6. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de la Comunidad Autónoma de Galicia el día 20/12/2012 (Código de registro CEIC Galicia: 2012/379) (Anexo 4).

Se solicitó el consentimiento informado por escrito a todos los pacientes, empleando un modelo también aprobado por el mencionado CEIC (Anexos 1A, 1B, 1C y 1D), y se garantizó la confidencialidad de la información según la Ley de protección de datos 15/1999.

En todos los procedimientos de este estudio se han seguido los principios éticos para la investigación médica en seres humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

Las características demográficas y antropométricas de los pacientes incluidos en el estudio, así como los valores analíticos de glucosa, triglicéridos, colesterol total, HDL-c, LDL-c y ácido úrico, y su distribución por sexo, se resumen en las tablas 7, 8 Y 9.

Se incluyó un total de 260 pacientes con LEC, 183 mujeres (70,4 %) y 77 hombres (29,6%), con una relación mujer:hombre de 2,4:1 y edades al momento de la entrevista, comprendidas entre 19 y 87 años (media $48,5 \pm 14,4$ años).

La media del peso fue de $71,0 \pm 14,9$ Kg y la de la talla de $1,64 \pm 0,09$ m. El IMC osciló entre 17,7 y $41,2 \text{ kg/m}^2$ (media= $26,3 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$), con sobrepeso en el 36,8% (IMC entre $25-29,9 \text{ kg/m}^2$) y obesidad en el 21 % de los pacientes (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), mientras que la media del ICC fue de $0,87 \pm 0,08$. Un 59,7% de los casos exhibían cifras de TA $\geq 130/85$, con una TAS entre 90,0 y 200,0 mmHg (media: $127,5 \pm 18,3$ mmHg) y una TAD entre 58,0 y 110,0 mmHg (media = $82,3 \pm 10,1$ mmHg). Solo 10 (4%) pacientes presentaron criterios electrocardiográficos de HVI.

De las variables previamente descritas, hemos encontrado que existen diferencias significativas entre hombres y mujeres, en el peso, la talla, el IMC, el perímetro de cintura, el perímetro de cadera, el ICC, la TAS, la TAD y de los valores de TA $\geq 130/85$ mmHg. El IMC de los hombres resultó mayor que el de las mujeres, tanto en su media ($27,5 \pm 3,8$ vs. $25,8 \pm 5,0$; $p=0,003$), como en la distribución por categorías, donde hubo mayor prevalencia de hombres que mujeres con sobrepeso (48,0% vs 32,0%) y obesidad (25,3% vs 19,1%) ($p=0,009$). Los valores medios del perímetro de cintura resultaron más altos en los hombres que en las mujeres ($99,0 \pm 9,9\text{cm}$ vs $87,4 \pm 13,0\text{cm}$, $p<0,001$), pero las diferencias entre la prevalencia de mujeres con perímetro elevado (≥ 88 cm, 50,6%) y la de los hombres (≥ 102 cm; 42,7%) no resultaron significativas. Los valores del perímetro de cadera también fueron más elevados en los hombres que en las mujeres ($105,8 \pm 7,1\text{cm}$ vs $103,0 \pm 9,9\text{cm}$, $p=0,010$). El ICC medio fue mayor en los hombres que en las mujeres, pero la prevalencia de ICC con valores altos fue mayor en mujeres ($\geq 0,85$; 49,4%) que en los hombres ($\geq 1,00$; 13,3%) ($p<0,001$). Las medias de la TAD y la TAS y el

número de pacientes con TA \geq 130/85 mmHg fueron más elevados en los hombres que en las mujeres en todas las mediciones ($p=0,001$ para TAD, $p<0,001$ para TAS y TA \geq 130/85). No existen diferencias significativas, entre hombres y mujeres, con respecto a la edad, la HVI y la prevalencia de perímetro de cintura elevado.

Tabla 7. Características generales de los pacientes

Variable	n (%)	95% IC	Media \pm DT	Mediana (Rango)
Sexo	260			
Mujeres	183 (70,4)	64,6-76,1		
Hombres	77 (29,6)	23,9-35,4		
Edad (años)	260		48,5 \pm 14,4	47,0 (19,0-87,0)
Peso (Kg)	253		71,0 \pm 14,9	70,0 (43,0-117,0)
Talla (m)	253		1,64 \pm 0,09	1,63 (1,44-1,95)
IMC (kg/m²)	253		26,3 \pm 4,7	25,6 (17,7-41,2)
Bajo peso (<18,5)	4 (1,5)	0,4-4,0		
Normal (18,5-24,9)	103 (40,7)	34,5-47,0		
Sobrepeso (25-29,9)	93 (36,8)	30,6-42,9		
Obesidad (>30)	53 (21,0)	15,7-26,1		
Perímetro cintura (cm)	253		90,9 \pm 13,2	90,0 (64,0-124,0)
Perímetro cadera (cm)	253		103,8 \pm 9,2	104,0 (84,0-131,0)
ICC	253		0,87 \pm 0,08	0,88 (0,63-1,10)
TAS (mmHg)	253		127,5 \pm 18,3	128,0 (90,0-200,0)
TAD (mmHg)	253		82,3 \pm 10,1	80,0 (58,0-110,0)
TA \geq 130/85	151 (59,7)	53,4-65,9		
Hipertrofia VI	10/249 (4,0)	1,4-6,7		
Parámetros de laboratorio				
Colesterol total (mg/dL)	255		196,3 \pm 40,6	195,0 (97-366)
Colesterol \geq 200	111 (43,5)	37,3-49,8		
LDL (mg/dL)	255		119,8 \pm 33,8	118,4 (42,0-228,4)
HDL (mg/dL)	255		54,0 \pm 13,4	53,0 (28,0-98,0)
Triglicéridos (mg/dL)	255		112,1 \pm 66,0	96 (35-490)
TG \geq 150	50 (19,6)	14,5-24,7		
Glucosa (mg/dL)	255		89,9 \pm 24,6	86,0 (60-329)
Glucosa \geq 100	32 (12,6)	8,3-16,8		
Glucosa \geq 110	13 (5,1)	2,2-8,0		
Á. úrico (mg/dL)	243		4,9 \pm 1,3	4,8 (2,2-9,3)

IMC: Índice de masa corporal; ICC: Índice cintura-cadera; VI: Ventrículo izquierdo; HTA: Hipertensión arterial; TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica; LDL: Lipoproteínas de baja densidad; HDL: Lipoproteínas de alta densidad; TG: Triglicéridos; IC: Intervalo de confianza; DT: Desviación típica

En cuanto a los parámetros analíticos, el colesterol total resultó con una media de 196,3 \pm 40,6 mg/dL, con un 43,5% de los pacientes con niveles elevados (>200 mg/dL). El HDL-c presentó una media de 54,0 \pm 13,4 mg/dL, con valores que

oscilaban entre 28,0 y 98,0 mg/dL; la media de HDL-c fue inferior en los hombres con respecto a las mujeres (47,6 ± 11,3 mg/dL vs. 56,8 ± 13,3mg/dL). Sin embargo, cuando se analiza por categorías, el HDL-c fue bajo en el 22,1 % de hombres (≤ 40 mg/dL) y en el 30,3 % de mujeres (≤ 50 mg/dL), diferencia que resultó sin significancia estadística. El valor medio para LDL-c fue de 119,8 ± 33,8 mg/dL.

Tabla 8. Características generales de los pacientes según el sexo

Variable	Sexo				p
	Mujeres n=183 (70,4 %)		Hombres n=77 (29,6 %)		
	n (%)	Media ± DT	n (%)	Media ± DT	
Edad (años)	183/260	48,4 ± 14,3	77/260	48,8 ± 14,8	0,844
Peso (Kg)	178/253	65,8 ± 12,6	75/253	83,3 ± 12,5	<0,001
Talla (m)	178/253	1,60 ± 0,06	75/253	1,74 ± 0,08	<0,001
IMC (kg/m²)	178/253	25,8 ± 5,0	75/253	27,5 ± 3,8	0,003
IMC Categorías (kg/m²)					0,009
Bajo peso (<18,5)	4 (2,2)		0 (0,0)		
Normal (18,5-24,9)	83 (46,6)		20 (26,7)		
Sobrepeso (25-29,9)	57 (32,0)		36 (48,0)		
Obesidad (>30)	34 (19,1)		19 (25,3)		
Perímetro cintura (cm)	178/253	87,4 ± 13,0	75/253	99,0 ± 9,9	<0,001
Elevado:					0,251
No	88 (49,4)		43 (57,3)		
Sí (H ≥ 102, M ≥ 88)	90 (50,6)		32 (42,7)		
Perímetro cadera (cm)	178/253	103,0 ± 9,9	75/253	105,8 ± 7,1	0,010
ICC	178/253	0,85 ± 0,07	75/253	0,94 ± 0,06	<0,001
ICC alto					<0,001
No	90 (50,6)		65 (86,7)		
Sí (H ≥ 1,00 ,M ≥ 0,85)	88 (49,4)		10 (13,3)		
TAS (mmHg)	178/253	125,1 ± 19,2	75/253	133,2 ± 14,5	<0,001
TAD (mmHg)	178/253	80,9 ± 10,2	75/253	85,5 ± 9,4	0,001
TA ≥ 130/85					<0,001
No	89 (50,0)		13 (17,3)		
Sí	89 (50,0)		62 (82,7)		
Hipertrofia VI	177/249		72/249		0,481
No	171 (96,6)		68 (94,4)		
Sí	6 (3,4)		4 (5,6)		

IMC: Índice de masa corporal; **ICC:** Índice cintura-cadera; **ICC alto:** H ≥ 1 en hombres y M >0,85 en mujeres; **VI:** Ventrículo izquierdo; **TAS:** Tensión arterial sistólica, **TAD:** Tensión arterial diastólica; **TA:** Tensión arterial; **DT:** Desviación típica; **p:** Probabilidad H0.

Tabla 9. Características generales de los parámetros de laboratorio según el sexo

Variable	Mujeres n=183 (70,4 %)		Hombres n=77 (29,6 %)		p
	n (%)	Media ± DT	n (%)	Media ± DT	
Colesterol total (mg/dL)	178/255	196,4 ± 41,3	77/255	195,9 ± 39,3	0,918
Colesterol ≥ 200 mg/dL					0,683
No	102 (57,3)		42 (54,5)		
Sí	76 (42,7)		35 (45,5)		
LDL (mg/dL)	178/255	118,0 ± 34,1	77/255	124,0 ± 32,8	0,194
HDL (mg/dL)	178/255	56,8 ± 13,3	77/255	47,6 ± 11,3	<0,001
HDL bajo					0,177
No	124 (69,7)		60 (77,9)		
Sí (H<40, M<50)	54 (30,3)		17 (22,1)		
Triglicéridos (mg/dL)	178/255	107,9 ± 64,3	77/255	121,8 ± 69,4	0,125
TG ≥ 150 mg/dL					0,043
No	149 (83,7)		56 (72,7)		
Sí	29 (16,3)		21 (27,3)		
Glucosa (mg/dL)	178/255	88,9 ± 23,3	77/255	92 ± 27,5	0,363
Glucosa ≥ 100 mg/dL					0,785
No	155 (87,1)		68 (88,3)		
Sí	23 (12,9)		9 (11,7)		
Glucosa ≥ 110 mg/dL					0,198
No	171 (96,1)		71 (92,2)		
Sí	7 (3,9)		6 (7,8)		
Ácido úrico (mg/dL)	168/243	4,5 ± 1,2	75/243	5,8 ± 1,2	<0,001
Ácido úrico alto					0,050
No	155(92,3)		63 (84,0)		
Sí (H≥7, M≥6,5)	13 (7,7)		12 (16,0)		

LDL: Lipoproteínas de baja densidad; **HDL:** Lipoproteínas de alta densidad; **HDL bajo:** H<40 en hombres, M<50 en mujeres; **TG:** Triglicéridos; **Ácido úrico alto** H≥7 en hombres, M≥6,5 en mujeres; p: Probabilidad H0

Los niveles de TG oscilaron entre 35 y 490 mg/dL, con una media de 112,1 ± 66,0 mg/dL, resultando elevados (≥ 150 mg/dL) en el 27,3% de los hombres y el 16,3% de las mujeres (p=0,043). La media de glucosa fue de 89,9 ± 24,6 mg/dl. Aunque el 12,6 % tenía cifras de glucemias ≥ 100 mg/dl, según los criterios para glucemia basal alterada de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (2003),¹²⁸ solo el 5,1% eran ≥ 110 mg/dL que es el punto de corte utilizado por la OMS¹²⁹ y la ATP-III (2001).¹¹⁸ El ácido úrico presentó una media de 4,9 ± 1,3 mg/dl, con valores altos

(hiperuricemia),¹³⁰ en el 16% de los hombres ($\geq 7,0\text{mg/dl}$) y en el 7,7% de las mujeres ($\geq 6,5\text{mg/dl}$), rozando el nivel de significancia estadística ($p=0,050$). No hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres para el colesterol total, el colesterol $\geq 200\text{ mg/dL}$, el LDL, el HDL bajo y los niveles de glucosa, incluyendo los niveles de glucosa alteradas, entre hombres y mujeres.

6.2. CARACTERÍSTICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO (LEC)

La siguiente clasificación en subtipos LECA, LECS, LECC y LECl fue utilizada para el análisis estadístico de algunos aspectos clínicos relevantes de la enfermedad. En pacientes con más de un subtipo de LEC, se utilizó como diagnóstico principal para el estudio el subtipo diagnosticado al inicio. En pacientes que presentaron > 1 diagnóstico simultáneamente, se tomó el de más riesgo para desarrollar manifestaciones sistémicas (LECA $>$ LECS $>$ LECC $>$ LECl). Las lesiones específicas de LEC estuvieron presentes en todos los pacientes. La distribución según subtipos de LEC, sexo, edad al momento de diagnóstico y tiempo de evolución se resume en la tabla 10.

Entre los subgrupos de LEC, encontramos que existe diferencias significativas en el sexo, la edad al diagnóstico de LE y el tiempo de evolución de la enfermedad. El porcentaje de mujeres con LECA fue del 100%, mayor que en el resto de los grupos ($p=0,010$). La media de edad al momento del diagnóstico para LECA fue la más baja, $31,5 \pm 13,0$ años, con un rango entre 12,0 y 66,0 años, lo que resultó estadísticamente significativo para el total de pacientes y para el sexo femenino ($p=0,010$ y $p=0,018$, respectivamente). El tiempo de evolución de la enfermedad fue mayor para el LECA ($11,3 \pm 0,8$ años) que para el resto de los subtipos (LECS: $5,8 \pm 8,0$ años, LECC: $7,1 \pm 6,8$ años y LECl: $3,4 \pm 4,6$ años; $p<0,001$); hecho que se repite cuando se hace la distribución por sexos ($p=0,001$, hombres y mujeres). No se encontraron diferencias significativas entre los subtipos de LEC en la edad al momento de la entrevista, ni en la edad al diagnóstico para el sexo masculino.

Solo 9 (3,5%) tenían antecedentes de LE en familiares de 1º hasta 3º grado. De las mujeres que participaron, 143 (78,1%) referían haber estado embarazadas, pero solo 11 (7,7%) lo asociaban a recaída de la enfermedad, de las cuales eran 5 (16,7%) de los embarazos con LES, y 6 (5,3%) con LEC sin afectación sistémica.

Solo en un paciente, un hombre con LECS, se pudo relacionar las lesiones cutáneas con el uso de fármacos, la hidroclorotiazida.

Tabla 10. Características de los subtipos de LEC

Variable	Total N = 260	LECA n = 20 (7,7%)	LECS n = 37 (14,2%)	LECC n = 128 (49,2%)	LECI n = 75 (28,8%)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Sexo						0,010
Mujeres	183 (70,4)	20 (100,0)	26 (70,3)	91 (71,1)	46 (61,3)	
Hombres	77 (29,6)	0 (0,0)	11 (29,7)	37 (28,9)	29 (38,7)	
	Media ± DT	Media ± DT	Media ± DT	Media ± DT	Media ± DT	
Edad a la entrevista	48,5 ± 14,4	42,9 ± 11,6	50,4 ± 14,9	49,5 ± 15,2	47,3 ± 13,3	0,181
Mujeres	48,4 ± 14,3	42,9 ± 11,6	50,7 ± 13,4	49,1 ± 15,4	48,2 ± 13,4	0,276
Hombres	48,8 ± 14,8	0	49,7 ± 18,7	50,7 ± 14,8	46,0 ± 13,1	0,427
Edad al Dx	42,3 ± 14,4	31,5 ± 13,0	44,7 ± 17,4	42,4 ± 16,1	44,0 ± 13,5	0,010
Mujeres	41,7 ± 15,8	31,5 ± 13,0	43,9 ± 16,8	42,0 ± 16,5	44,1 ± 13,8	0,018
Hombres	43,9 ± 15,2	0	46,5 ± 19,6	43,3 ± 15,4	43,8 ± 13,4	0,835
Tiempo de evolución	6,2 ± 6,5	11,3 ± 8,0	5,8 ± 5,6	7,1 ± 6,8	3,4 ± 4,6	<0,001
Mujeres	6,7 ± 6,7	11,3 ± 8,0	6,7 ± 6,3	7,0 ± 6,6	4,1 ± 5,3	0,001
Hombres	4,8 ± 5,9	0	3,5 ± 2,3	7,3 ± 7,3	2,1 ± 2,9	0,001

LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; **LECS:** Lupus eritematoso cutáneo subagudo; **LECC:** Lupus eritematoso cutáneo crónico; **LECI:** Lupus eritematoso cutáneo intermitente; **LES:** Lupus eritematoso sistémico; **Dx:** Diagnóstico; **DT:** Desviación típica; **p:** probabilidad H0

6.2.1. ANÁLISIS POR SUBTIPOS DE LEC

El análisis de las lesiones por los diferentes subtipos de LEC se resume en la tabla 11. Se diagnosticaron un total de 340 subtipos de LEC, con la siguiente distribución: 24 (7,1%) de LECA, 49 (14,4%) de LECS, 170 (50,0%) de las variantes de LECC [LED 124 (36,5%), paniculitis lúpica 11 (3,2%) y lupus pernicioso 35 (10,3%)] y 97 (28,5%) de LECI. Varios pacientes presentaron más de una forma de LEC, por lo que la suma de los diferentes subtipos es mayor que el total de casos. Presentaron

un sólo subtipo de LEC 198 (76,2%) de los pacientes, 2 subtipos en 50 (19,2%), 3 subtipos en 9 (3,5%) y ≥ 4 subtipos en 3 (1,2%). En los pacientes con una sola forma de presentación de LEC, el LED con 84 (32,3%) pacientes y el LECl o lupus túmido con 72 (27,7%) fueron los más frecuentes.

De los 24 pacientes con LECA, 20 (5,9%) se presentaron de forma localizada y 4 (1,2%) generalizada, siendo la confirmación histológica en 2 casos para cada tipo de presentación. El 95,8% (23/24) de estas lesiones se ubicaban solo en zonas fotoexpuestas, y en 1 caso, coexistían en áreas fotoexpuestas y no fotoexpuestas.

El LECS exhibió variedad anular en 30 (8,8%) y papuloescamosa en 19 (5,6%) pacientes. La histología se realizó en 29 (96,7%) y 16 (84,2%) casos de los LECS anulares y papuloescamosas, respectivamente. Solo un paciente (2,0%) presentó lesiones limitadas a zonas no fotoexpuestas, los demás se localizaron principalmente en zonas fotoexpuestas (35, 71,4%), seguidos por fotoexpuestas y no fotoexpuestas (13, 26,5%).

Dentro de los subtipos de LECC, el LED fue la más prevalente de todas las manifestaciones cutáneas de LEC, con 124 (36,5%) casos, adoptando la forma localizada en 79 (23,2%), generalizada en 42 (12,4%) e hipertrófica en 3 (0,9%). Hubo predominio de lesiones restringidas a zonas fotoexpuestas (90, 72,6%) o coexistiendo con no fotoexpuestas (26, 21,0%). Otras presentaciones de LECC fueron menos frecuentes: paniculitis lúpica (LE profundo) en 11 (3,2%) y el LE perniótico en 35 (10,3%) pacientes; con una mayor proporción de casos limitados a zonas no fotoexpuestas que en el resto de los subtipos de LE, 27,3% para paniculitis lúpica y 34,3 % para LE perniótico. El diagnóstico fue confirmado por estudio histológico en: LED localizado 73 (92,4%) pacientes, LED generalizado 38 (90,5%), LED hipertrófico 2 (66,7%), paniculitis LE 10 (90,9%) y LE perniótico 16 (45,7%).

Tabla 11. Análisis de las lesiones específicas por subtipos de LEC

Lesiones específicas	n (%)	95% IC	Localización			Histología
			Fotoexpuesta	No fotoexpuesta	Fotoexpuesta y no fotoexpuesta	
LECA	24 (7,1)	4,2-9,9				
Localizado (rash malar)	20 (5,9)	3,2-8,5	20 (100,0)	0	0	2 (10,0)
Generalizado	4 (1,2)	0,3-3,0	3 (75,0)	0	1 (25%)	2 (50,0)
LECS	49 (14,4)	10,5-18,3				
Anular	30 (8,8)	5,7-12,0	17 (56,7)	1 (3,3)	12 (40,0)	29 (96,7)
Papulo-escamoso	19 (5,6)	3,0-8,2	18 (94,7)	0	1 (5,3)	16 (84,2)
LECC	170 (50,0)	44,5-55,5				
LED	124 (36,5)	31,2-41,7				
Localizado	79 (23,2)	18,6-27,9	58 (73,4)	7 (8,9)	14 (17,7)	73 (92,4)
Generalizado	42 (12,4)	8,7-16,0	30 (71,4)	0	12 (28,6)	38 (90,5)
Hipertrófico	3 (0,9)	0,2-2,6	2 (66,7)	1 (33,3)	0	2 (66,7)
LE paniculitis	11(3,2)	1,2-5,3	5 (45,5)	3 (27,3)	3 (27,3)	10 (90,9)
LE perniótico	35 (10,3)	6,9-13,7	16 (45,7)	12 (34,3)	7 (20,0)	16(45,7)
LECI/LET	97 (28,5)	23,6-33,5	69 (71,1)	7 (7,2)	21 (21,6)	85 (87,6)
Total	340		238 (70)	31(9,1)	71(20,9)	273 (80,3)

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; **LE:** Lupus eritematoso; **LECA:** Lupus eritematoso cutáneo agudo; **LECS:** Lupus eritematoso cutáneo subagudo; **LECC:** Lupus eritematoso cutáneo crónico; **LED:** Lupus eritematoso discoide; **LECI:** Lupus eritematoso cutáneo intermitente; **LET:**Lupus tímido **IC:** Intervalo de confianza

El LECI o lupus tímido fue la segunda variedad de LEC más prevalente con 97 (28,5%) casos, de los cuales se confirmaron histológicamente 85 (87,6%). También hubo predominio de zonas fotoexpuestas (69, 71,1%) y fotoexpuestas con no fotoexpuestas (21, 21,6%), en comparación con no fotoexpuestas (7, 7,2%).

6.2.2. CRITERIOS DEL ACR

De los 260 pacientes con LEC, 215 (82,7%) habían tenido solo manifestaciones cutáneas y 45 (17,3%) presentaron, además, el diagnóstico de LES. Para los casos que presentaron LEC con manifestaciones sistémicas, el inicio de LE fue solo LEC en 19 pacientes (42,2%), LES en 12 (26,7%) y simultáneo para ambos tipos en 14 (31,1%), por lo que las lesiones cutáneas estuvieron presentes desde el comienzo de la enfermedad en 33 (73,3 %) de los pacientes con LES.

En el estudio, 43 (16,5%) de 260 pacientes verificaban 4 o más criterios del ACR. Dos pacientes con diagnóstico previo de LES no cumplían con ≥ 4 criterios: Uno con enfermedad hematológica, AAN positivo y lesiones discoides (3 criterios), y otro tenía síndrome de Raynaud, livedo reticularis, úlceras orales, paniculitis, lupus túmido y AAN positivos (2 criterios). Hubo 2 casos diagnosticados de LES con AAN en el límite de la positividad (1/160).

Para la totalidad de pacientes, el criterio más observado fue la fotosensibilidad en 169 (65,0%), seguido de las lesiones discoides en 111 (42,7%) y los AAN $> 1/160$ en 71 (27,3%) de los casos. Los otros criterios dermatológicos, como las úlceras orales y el rash malar, se encontraron en 36 (13,9%) y 25 (9,6%) de los casos, en ese orden (Tabla 12). La distribución de los criterios del ACR, según la presencia o no de enfermedad sistémica y según los subtipos de LEC, se describen en las figuras 2 y 3, respectivamente.

Tabla 12. Criterios del ACR

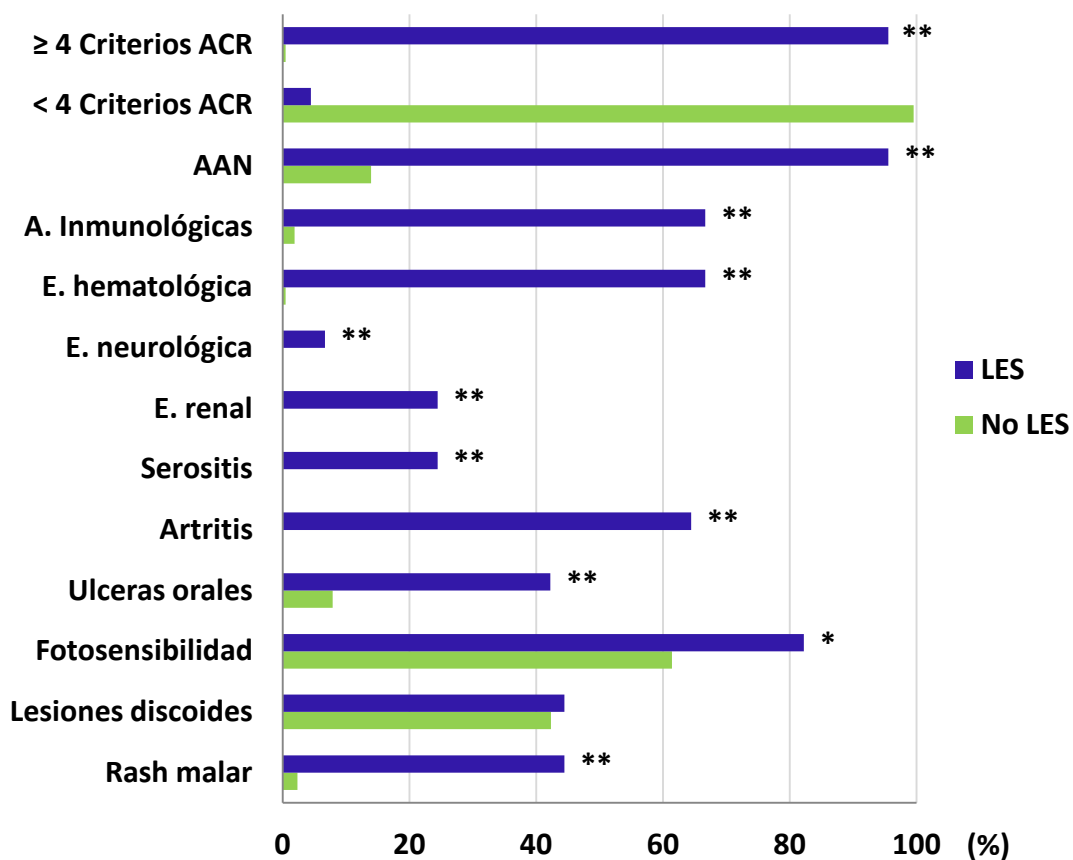
Variable	n (%)	95% IC
Criterios del ACR		
Rash malar	25 (9,6)	5,8-13,4
LED	111(42,7)	36,5-48,9
Fotosensibilidad	169(65,0)	59,0-71,0
Úlceras orales	36(13,9)	9,5-18,2
Artritis	29 (11,2)	7,1-15,2
Serositis	11(4,2)	1,6-6,9
E. renal	11(4,2)	1,6-6,9
E. neurológica	3(1,2)	0,2-3,3
E. hematológica	31(11,9)	7,8-16,1
A. inmunológicas	34(13,1)	8,8-17,4
AAN (>1/160)	71 (27,3)	21,7-32,9
Cumplen ≥ 4 criterios	43(16,5)	11,8-21,3

ACR: Colegio Americano de Reumatología (*American College Rheumatology*); E: Enfermedad; A: Alteraciones; AAN: Anticuerpos antinucleares

Los criterios del ACR más frecuentes en el grupo sin LES fueron la fotosensibilidad (132, 61,4%), las lesiones discoideas (91, 42,3%), los AAN (30, 14,0%), las úlceras orales (17, 7,9%) y el rash malar (5, 2,3%) en ese orden, con < 4 criterios del ACR en 214 (99,5%) pacientes, y 1 solo paciente con > 4 criterios del ACR sin datos de afectación sistémica. En los LES, fueron los AAN (43, 95,6%), la fotosensibilidad (37, 82,2%), las alteraciones inmunológicas y la enfermedad hematológica con igual número de casos (30, 66,7%) y la artritis (29, 64,4%). Excepto para las lesiones discoideas, todas las diferencias observadas con respecto a los criterios del ACR y la presencia de ≥ 4 criterios entre los dos grupos alcanzaron significancia estadística.

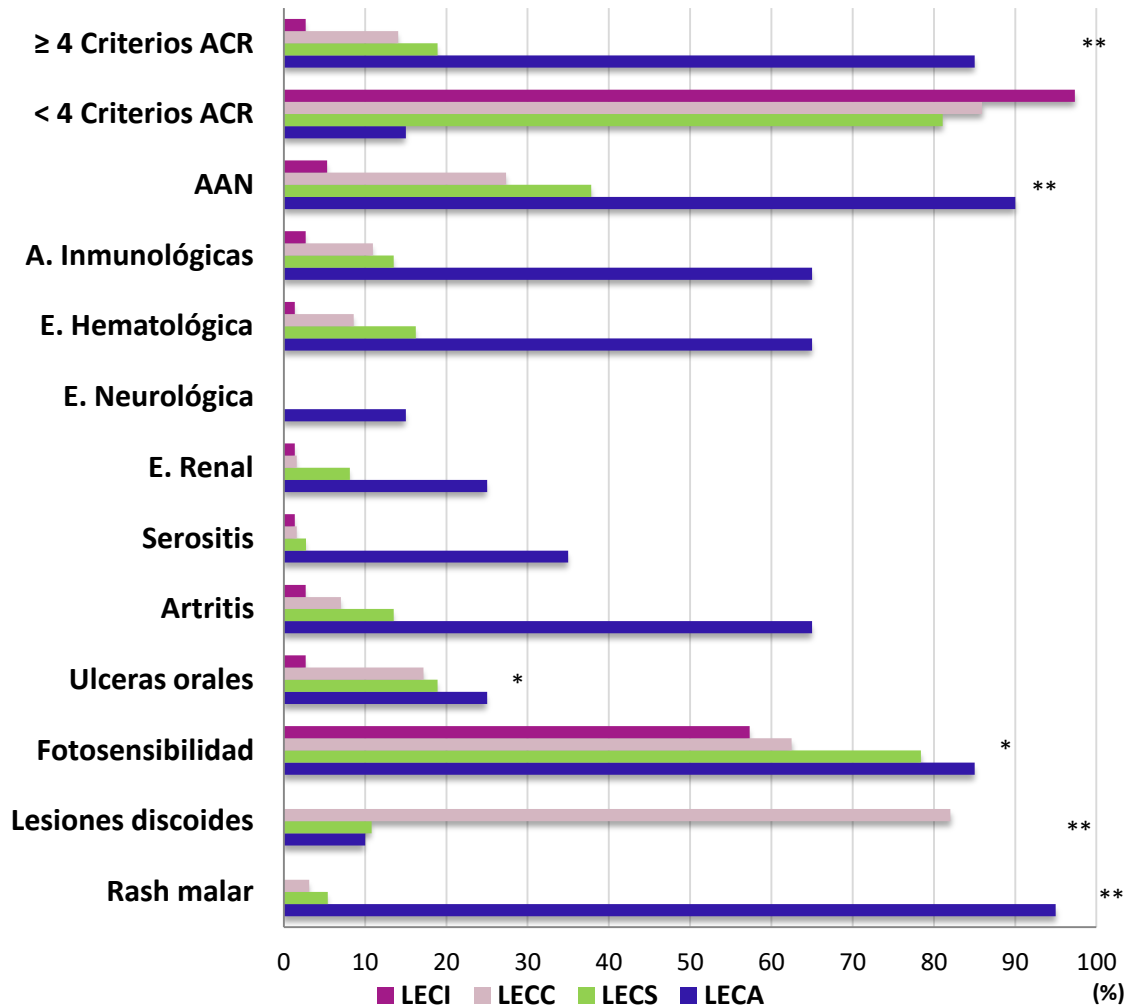
Como era de esperar, el rash malar predominó en el LECA (19 pacientes, 95,0%), mientras que las lesiones discoideas lo fueron en el LECC (105, 82,0%) con respecto a los demás subtipos ($p < 0,001$). Las úlceras orales fueron más frecuentes en LECA (5, 25,0%), seguidos de LECS (7, 18,9%) y LECC (22, 17,2%), y menos en los LECL (2, 2,7%), diferencias con significancia estadística ($p = 0,008$). Los AAN >1/160 se encontraron en 18 (90,0%) de los LECA, 14 (37,8%) de los LECS, 35 (27,3%) de los LECC y 4 (5,3%) de los LECL, siendo estas diferencias muy significativas ($p < 0,001$). La presencia de ≥ 4 criterios del ACR entre los diferentes subtipos fue significativamente más frecuente en el LECA (85%).

Figura 2. Distribución de los criterios del ACR según la presencia de LES



ACR: Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology*); AAN: Anticuerpos antinucleares; A: Alteraciones; E: Enfermedad; LES: Lupus eritematoso sistémico. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Figura 3. Distribución de los criterios del ACR según el subtipo de LEC



ACR: Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology*); AAN: Anticuerpos antinucleares; A: Alteraciones; E: Enfermedad; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente; * p<0,05; **p<0,001

6.2.3. LESIONES INESPECÍFICAS DE LE

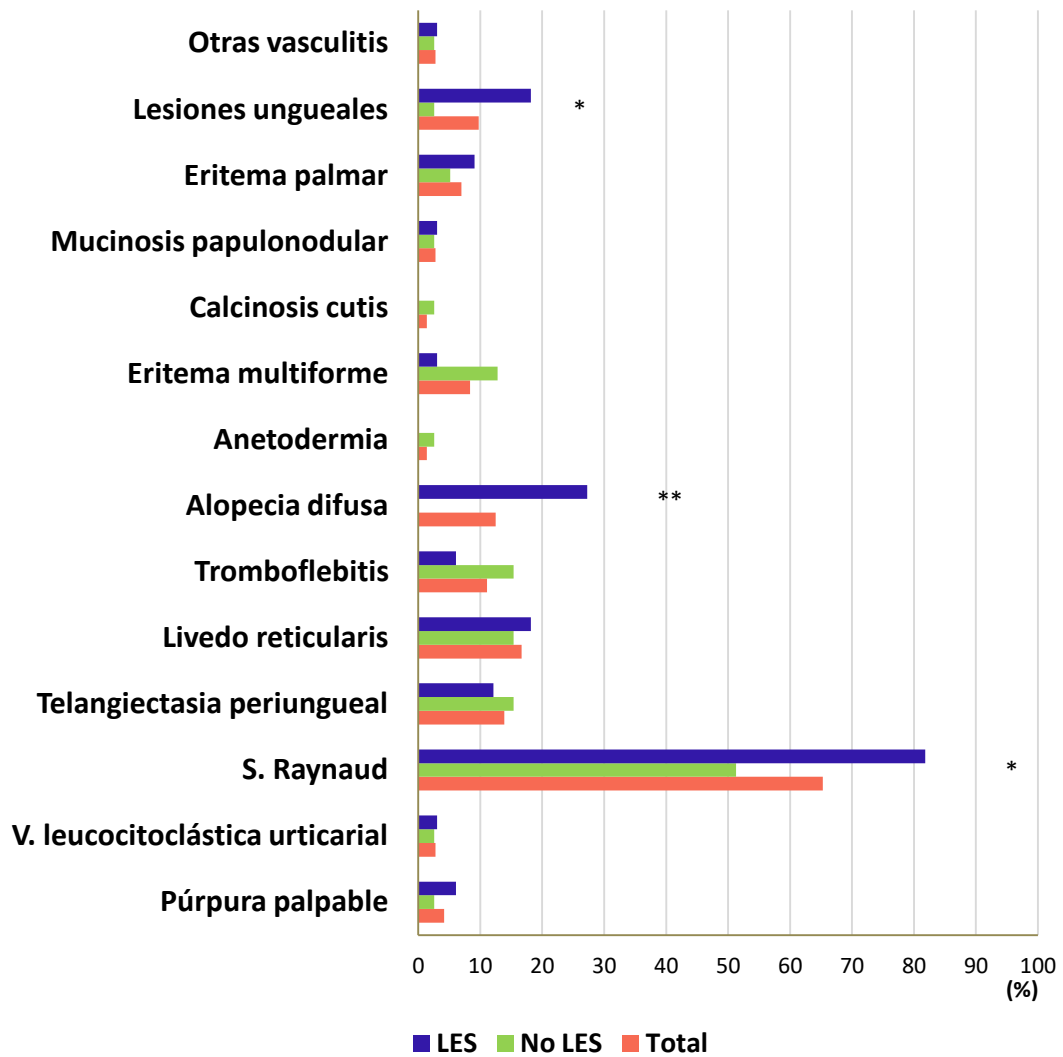
La distribución de las lesiones inespecíficas según la presencia o no afectación sistémica y según los subtipos de LEC se presenta en las figuras 4 y 5.

Se diagnosticaron lesiones inespecíficas en 72 pacientes (27,7%), con mayor prevalencia en mujeres (65; 35,5%), que en hombres (7, 9,1%) ($p < 0,001$). La más frecuente fue el síndrome de Raynaud (SR), presente en el 65,3% de los casos con lesiones inespecíficas. Otras lesiones fueron menos frecuentes. Varios pacientes tuvieron > 1 lesión, por lo que la totalidad de las mismas es mayor que el total de pacientes que las exhibían. No hubo casos de nódulos reumáticos, esclerodactilia o lesiones ampollares, aunque sí uno de los casos con LES y LECS, en el seguimiento fuera del estudio, desarrolló ampollas.

Las lesiones inespecíficas asociadas significativamente a LES fueron el SR, la alopecia difusa y las lesiones ungueales. El SR fue más prevalente en pacientes con LES (81,8%), que en no LES (51,3%) ($p = 0,007$). La alopecia difusa solo se presentó en pacientes con LES (27,3%). Las lesiones ungueales fueron más frecuentes en pacientes con LES (18,2%) que en los no tenían manifestaciones sistémicas (2,6%).

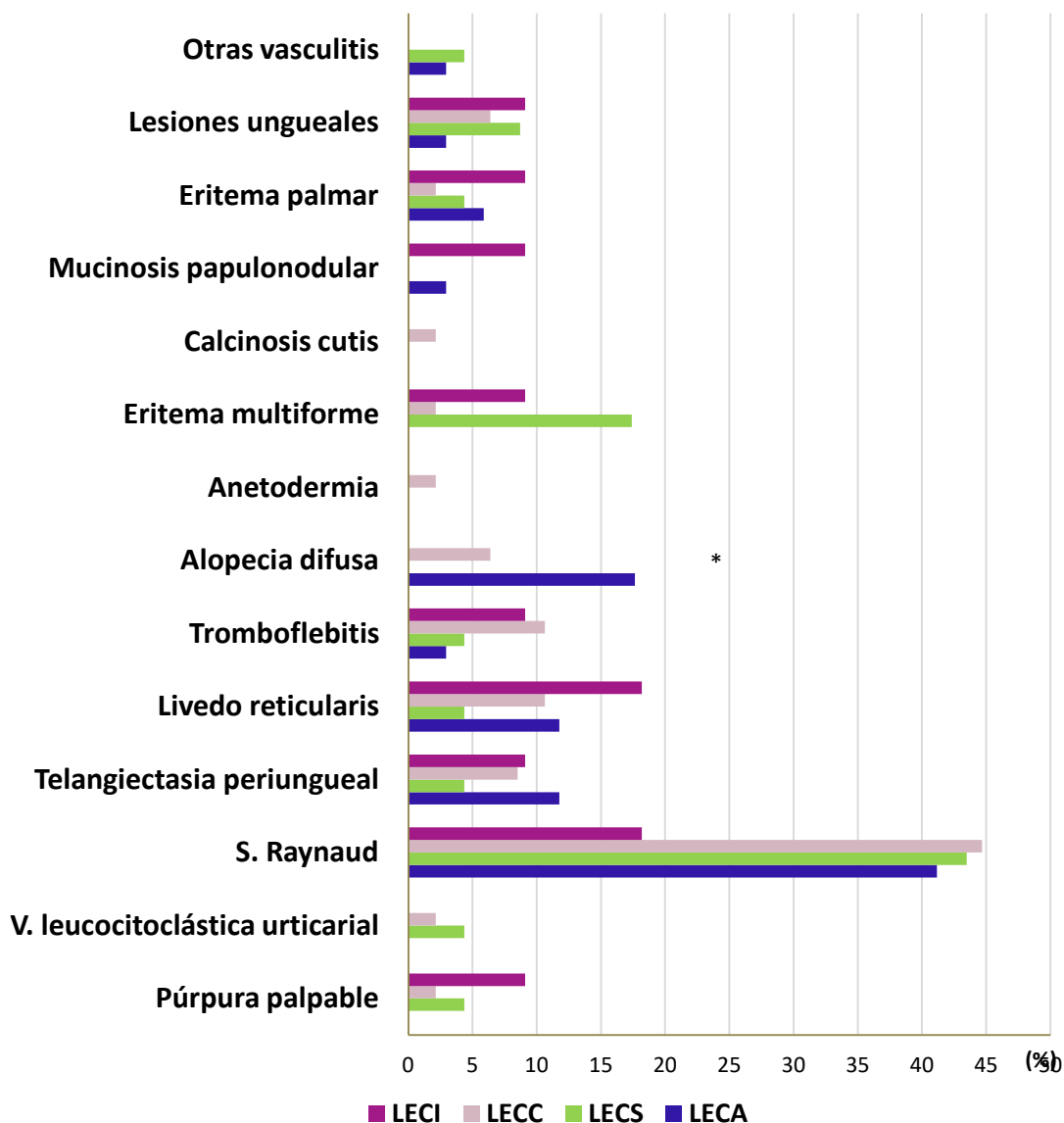
En la distribución de las lesiones inespecíficas por subtipos de LEC, la única que alcanzó diferencia estadísticamente significativa fue la alopecia difusa, que solo se presentó asociada a LECA (6, 35,3%) y LECC (3, 9,1%) ($p = 0,009$). Las diferencias en la prevalencia de las otras lesiones no específicas entre los subtipos, no fueron estadísticamente significativas.

Figura 4. Distribución de las lesiones inespecíficas según la presencia o no de LES



S: Síndrome; V: Vasculitis; LES: Lupus eritematoso sistémico. *p<0,05; **p<0,001

Figura 5. Distribución de las lesiones inespecíficas según subtipos de LEC



S: Síndrome; V: Vasculitis ; LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente; * $p < 0,05$.

6.2.4. INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA

La IFD se investigó en 148 pacientes con LEC (56,9%). La mayoría fueron realizadas en piel lesional UV-expuesta, 139 (93,9%) y menor proporción en lesional no UV-expuesta, 9 (6,1%). En dos pacientes, además de las biopsias de lesión, se realizaron biopsias no lesionales: 1 en piel UV-expuesta, que resultó IgM positivo, igual que lo obtenido en la lesión; y otro en piel no UV-expuesta, que no expresó positividad, similar a la de la lesión de ese paciente. No hubo otras biopsias de piel no lesional.

En las lesiones, la IFD resultó positiva en 59 % de zonas foto-expuestas y en 55,6 % de no foto-expuestas. Las diferencias observadas en la positividad de la IFD entre pacientes con y sin LES, tanto para piel fotoexpuesta como no fotoexpuesta, no resultaron significativas (Tabla 13). La positividad de la IFD entre los diferentes subtipos de LEC, en lesiones fotoexpuestas y no foto expuestas, fue mayor en los subtipos LECA, LECS y LECC, con respecto a LECl; sin embargo, el tamaño muestral no permite usar el p-valor como criterio de decisión para establecer significancia estadística (Tabla 14).

Tabla 13. Expresión de la IFD en lesiones UV expuestas y no UV expuestas de pacientes con LEC según la presencia de enfermedad sistémica

	Total n (%)	No LES n (%)	LES n (%)	p
Lesión UV-expuesta	139 (53,5)	116 (54,0)	23 (51,1)	0,901
Negativa	56 (40,3)	47 (40,5)	9 (39,1)	
Positiva	83 (59,7)	69 (59,5)	14 (60,9)	
IgG	58/139 (41,7)	50/116 (43,1)	8/23 (34,8)	
IgM	23/139 (16,5)	49/116 (42,2)	13/23 (56,5)	
IgA	22/139 (15,8)	19/116 (16,4)	3/23 (13,0)	
C3	65/139 (46,8)	51/116 (44,0)	14/23 (60,9)	
C4	2/4 (50,0)	2/4 (50,0)	0 (0,0)	
C1q	13/17 (76,5)	11/15 (73,3)	2/2 (100,0)	
Lesión no-UV expuesta	9 (3,5)	8 (3,7)	1 (2,2)	0,444
Negativa	4 (44,4)	3 (37,5)	1 (100,0)	
Positiva	5 (55,6)	5 (62,5)	0 (0,0)	
IgG	3/9 (33,3)	3/8 (37,5)	0/1 (0,0)	
IgM	4/9 (44,4)	4/8 (50,0)	0/1 (0,0)	
IgA	2/9 (22,2)	2/8 (25,0)	0/1 (0,0)	
C3	4/9 (44,4)	4/8 (50,0)	0/1 (0,0)	
C1q	1/1 (100,0)	1/1 (100,0)	0 (0,0)	

IFD: Inmunofluorescencia directa; LES: Lupus eritematoso sistémico; UV: Ultravioleta; Ig: Inmunoglobulina; C: Complemento

Tabla 14. Expresión de la IFD en lesiones UV expuestas y no UV expuestas entre los diferentes subtipos de LEC

	Total n (%)	LECA n (%)	LECS n (%)	LECC n (%)	LECI n (%)	p
Lesión UV-expuesta	139 (53,5)	9 (45,0)	23 (62,2)	74 (57,8)	33 (44,0)	-
Negativa	56 (40,3)	3 (33,3)	9 (39,1)	20 (27,0)	24 (72,7)	
Positiva	83 (59,7)	6 (66,7)	14 (60,9)	54 (73,0)	9 (27,3)	
IgG	58/139 (41,7)	4/9 (44,4)	8/23(34,8)	39/74 (52,7)	7/33 (21,2)	-
IgM	62/139 (44,6)	5/9 (55,6)	12/23 (52,7)	39/74 (52,7)	6/33 (18,2)	-
IgA	22/139 (15,8)	0/139 (0,0)	2/23 (8,7)	18/74 (24,3)	2/33 (6,1)	-
C3	65/139 (46,8)	6/9 (66,7)	11/23 (47,8)	41 /74 (55,4)	7/33 (21,2)	-
C4	2/4 (50,0)	0	0	2/3 (75,0)	0/1 (0,0)	-
C1q	13/17 (76,5)	1/1 (100,0)	3/4 (75,0)	7/8 (87,5)	2/4 (23,5)	-
Lesión no-UV expuesta	9 (3,5)	0	1 (2,7)	5 (3,9)	3 (4,0)	-
Negativa	4 (44,4)	0	0 (0,0)	2 (40,0)	2 (66,7)	
Positiva	5 (55,6)	0	1 (100,0)	3 (60,0)	1 (33,3)	
IgG	3/9 (33,3)	0	1/1 (100,0)	2/5 (40,0)	0/3 (0,0)	-
IgM	4/9 (44,4)	0	1/1 (100,0)	3/5 (60,0)	0/3 (0,0)	-
IgA	2/9 (22,2)	0	1/1 (100,0)	1/5 (20,0)	0/3 (0,0)	-
C3	4/9 (44,4)	0	1/1 (100,0)	3/5 (60,0)	0/3 (0,0)	-
C1q	1/1 (100,0)	0	0	0	1/1 (100,0)	-

IFD: Inmunofluorescencia directa; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente; UV: Ultravioleta; Ig: Inmunoglobulina; C: Complemento.

6.2.5. FOTSENSIBILIDAD

La fotosensibilidad autorreferida estuvo presente en 17 (85,0%) de los pacientes con LECA, en 29 (78,4%) con LECS, en 80 (62,5%) con LECC y en 43 (57,3%) con LECI, alcanzando estas diferencias significancia estadística, dentro de los diferentes subtipos ($p=0,033$) (Fig. 3). Cuando se comparó la distribución de las lesiones entre zonas fotoexpuestas y no fotoexpuestas entre los diferentes subtipos de LEC con la historia de fotosensibilidad, las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas (Tabla 15).

Aunque en nuestro servicio de Dermatología se dispone de los medios para realizar el test de fotoprovocación, ninguno de los pacientes entrevistados se le había realizado esta prueba.

Tabla 15. Distribución de lesiones según su foto-exposición e historia de fotosensibilidad entre los diferentes subtipos de LEC

Tipos de LEC Fotoexposición	Fotosensibilidad		p
	No n (%)	Si n (%)	
LECA			-
..No zonas fotoexpuestas	0 (0,0)	0 (0,0)	
Zonas fotoexpuestas	3 (12,5)	21 (87,5)	
LECS			0,204
No zonas fotoexpuestas	1 (100,0)	0 (0,0)	
Zonas fotoexpuestas	9 (18,8)	39 (81,3)	
LECC			1,000
LED			
No zonas fotoexpuestas	3 (37,5)	5 (62,5)	
Zonas fotoexpuestas	38 (32,8)	78 (67,2)	
Paniculitis lúpica			0,545
No zonas fotoexpuestas	2 (66,7)	1 (33,3)	
Zonas fotoexpuestas	3 (37,5)	5 (62,5)	
LE perniótico			0,094
No zonas fotoexpuestas	6 (50,0)	6 (50,0)	
Zonas fotoexpuestas	5 (21,7)	18 (78,3)	
LECI			0,102
No zonas fotoexpuestas	5 (71,4)	2 (28,6)	
Zonas fotoexpuestas	32 (35,6)	58 (64,4)	

LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; **LECS:** Lupus eritematoso cutáneo subagudo; **LECC:** Lupus eritematoso cutáneo crónico; **LECI:** Lupus eritematoso cutáneo intermitente; **p:** Probabilidad H0

6.2.6. PARÁMETROS DE LABORATORIO

Los resultados de los parámetros de laboratorio se muestran según los subtipos de LEC en la tabla 16; según la presencia o no de LES se describen con detalle en el apartado variables asociadas a LES más adelante.

En la distribución por subtipos, los parámetros serológicos que resultaron estadísticamente significativos incluyeron: los AAN, los ENAs y su fracción anti-Ro/SSA. Los AAN fueron más prevalentes en el LECA (18, 90,0%), que en otros subtipos de LEC ($p < 0,001$). Los ENAs positivos fueron más prevalentes en el LECA (14, 77,8%; $p < 0,001$); y el anti-Ro/SSA más en el LECS (12, 75,0%)($p = 0,015$). El resto de las fracciones del ENA, los anticuerpos anticardiolipina, el anticoagulante lúpico y la β 2-glicoproteína 1 no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los subtipos de LEC.

De los parámetros analíticos de actividad entre los subtipos de LEC, resultaron estadísticamente significativos la disminución de C3 y C4, y la leucopenia o linfopenia. El LECA exhibió mayor prevalencia de leucopenia o linfopenia (11, 55,0%) y de disminución de C3 (12, 63,2%) y C4 (12, 63,2%) en comparación con los otros subtipos ($p < 0,001$). Las otras variables, como el anti-ADNds, la VSG, la PCR y la proteinuria no tuvieron diferencias significativas entre los diferentes subtipos de LEC.

Tabla 16. Variables analíticas según los subtipos de LEC

Parámetros de laboratorio	LECA n (%)	LECS n (%)	LECC n (%)	LECI n (%)	p
AAN	260				<0,001
Positivo >1/160	18 (90,0)	14 (37,8)	37 (28,9)	4 (5,3)	
Negativo ≤1/160	2 (10,0)	23 (62,2)	91 (71,1)	71 (94,7)	
ENAs	152				<0,001
Positivo	14 (77,8)	17 (63,0)	26 (33,8)	3 (10,0)	
Negativo	4 (22,2)	10 (37,0)	51 (66,2)	27 (90,0)	
Anti Ro/SSA	84				0,015
Positivo	9 (52,9)	12 (75,0)	14 (33,3)	2 (22,2)	
Negativo	8 (47,1)	4 (25,0)	28 (66,7)	7 (77,8)	
Anti La/SSB	83				-
Positivo	6 (35,3)	3 (18,8)	5 (12,2)	0 (0,0)	
Negativo	11 (64,7)	13 (81,2)	36 (87,8)	8 (100,0)	
Anti-Sm	82				-
Positivo	6 (35,3)	3 (18,8)	5 (12,2)	0 (0,0)	
Negativo	11 (64,7)	13 (81,2)	36 (87,8)	8 (100,0)	
Anti- RNP	82				-
Positivo	6 (35,3)	5 (31,2)	5 (12,2)	0 (0,0)	
Negativo	11 (64,7)	11 (68,8)	36 (87,8)	8 (100,0)	
Anti- histona	82				-
Positivo	6 (35,3)	3 (17,6)	8 (47,1)	0 (0,0)	
Negativo	11 (64,7)	14 (82,4)	32 (80,0)	8 (100,0)	
Anti-cardiolipina (IgM, IgG)	61				-
Positivo	2 (13,3)	2 (16,7)	5 (17,9)	1 (16,7)	
Negativo	13 (86,7)	10 (83,3)	23 (82,1)	5 (83,3)	
Anticoagulante lúpico	61				-
Positivo	2 (13,3)	2 (16,7)	6 (21,4)	1 (16,7)	
Negativo	13 (86,7)	10 (83,3)	22 (78,6)	5 (83,3)	
β2-Glicoproteína 1	10				-
Positivo	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	
Negativo	0 (0,0)	4 (100,0)	5 (83,3)	0 (0,0)	
Parámetros de laboratorio de actividad					
Anti-ADNds					-
Positivo	8 (47,1)	3 (13,0)	1 (1,8)	0 (0,0)	
Negativo	8 (52,9)	20 (87,0)	55 (98,2)	30 (100,0)	
C3					<0,001
Disminuido	12 (63,2)	8 (24,2)	18 (15,4)	4 (6,2)	
Normal	7 (36,8)	25 (75,8)	99 (84,6)	60 (93,8)	
C4					<0,001
Disminuido	12 (63,2)	13 (39,4)	26 (22,4)	10 (15,6)	
Normal	7 (36,8)	20 (60,6)	90 (77,6)	54 (84,4)	
VSG					0,651
Aumentado	10 (50,0)	15 (41,7)	46 (39,3)	24 (34,8)	
Normal	10 (50,0)	21 (58,3)	71 (60,7)	45 (65,2)	
PCR					-
Aumentado	4 (21,1)	3 (9,4)	7 (6,8)	8 (13,6)	
Normal	15 (78,9)	29 (90,6)	96 (93,2)	51 (86,4)	
Leucopenia/linfopenia					<0,001
Si	11 (55,0)	4 (10,8)	22 (17,2)	3 (4,0)	
No	9 (45,0)	33 (89,2)	106 (82,8)	72 (96,0)	
Proteinuria					-
Si	2 (10,0)	2 (5,4)	1 (0,8)	1 (1,4)	
No	18 (90,0)	35 (94,6)	122 (99,2)	69 (98,6)	

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente; AAN: Anticuerpos antinucleares; ENAs: Anticuerpos extraíbles del núcleo; Ig: Inmunoglobulina; ADNds: Ácido desoxirribonucleico doble cadena; C: Complemento; VSG: Velocidad de sedimentación globular; PCR: Proteína C reactiva; p: Probabilidad H0

6.2.7. TRATAMIENTO DEL LE

En las tablas 17 y 18 se resume la fotoprevención y las combinaciones terapéuticas posibles, según la presencia de LES, y entre los diferentes subtipos de LEC. El listado de tratamientos utilizados y su eficacia en pacientes con LEC y según la presencia de LES y subtipos de LEC se compila en las tablas 19, 20 y 21.

El 90% de los pacientes había recibido algún tipo de tratamiento, tópico o sistémico, o fotoprotección. En los pacientes sin LES, el tratamiento combinado (fotoprotección, terapia tópica y sistémica) fue el más frecuente (70, 32,7%), seguido estrechamente por el tratamiento tópico más protector solar (64, 29,9%); mientras que en el grupo con LES el tratamiento combinado fue, con diferencia, el más prevalente (32, 71,1%).

Entre los subtipos de LEC, el tratamiento combinado fue el más utilizado en el LECA, el LECS y el LECC, mientras que en el LECl, fue más frecuente el uso de fotoprevención más terapia tópica (26, 35,1%).

Las diferencias en el uso de fotoprotección, tratamiento tópico y sistémico según la presencia de LES se describen con detalle más adelante en el apartado variables asociadas a la presencia de LES.

Tabla 17. Tratamientos y sus combinaciones según la presencia de LES

Tratamiento	Total n (%)	No LES n (%)	LES n (%)
Ninguno	26 (10,0)	25 (11,6)	1 (2,2)
Algún tratamiento o fotoprevención	234 (90,0)	190 (88,4)	44(97,8)
Solo fotoprevención	11 (4,2)	10 (4,7)	1 (2,2)
Solo tópico	32 (12,3)	31 (14,4)	1 (2,2)
Solo sistémico	4 (1,5)	3 (1,4)	1 (2,2)
Fotoprevención y tópico	66 (25,4)	64 (29,9)	2 (4,4)
Fotoprevención y sistémico	10 (3,8)	4 (1,9)	6 (13,3)
Tópico y sistémico	9 (3,5)	8 (3,7)	1 (2,2)
Combinado: Fotoprotección, tópico y sistémico	102 (39,2)	70 (32,7)	32 (71,1)

LES: Lupus eritematoso sistémico

Tabla 18. Tratamientos y sus combinaciones según los subtipos de LEC

Tratamiento	LECA n (%)	LECS n (%)	LECC n (%)	LECI n (%)
Ninguno	0 (0,0)	1 (2,7)	13 (10,2)	12 (16,2)
Algún tratamiento o fotoprevención	20 (100,0)	36 (97,3)	115 (89,8)	63 (84,0)
Solo fotoprevención	2 (10,0)	1 (2,7)	5 (3,9)	3 (4,0)
Solo tópico	0 (0,0)	2 (5,4)	12 (9,4)	18 (24,3)
Solo sistémico	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (1,4)	4 (1,5)
Fotoprevención + tópico	0 (0,0)	9 (24,3)	31 (24,2)	26 (35,1)
Fotoprevención + sistémico	3 (15,0)	1 (2,7)	6 (4,7)	0(0,0)
Topico y sistémico	1 (5,0)	3 (8,1)	5 (3,9)	0 (0,0)
Combinado: Fotoprotección, tópico y sistémico	12 (60,0)	20 (54,1)	55 (43,0)	15 (20,3)

LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; **LECS:** Lupus eritematoso cutáneo subagudo; **LECC:** Lupus eritematoso cutáneo crónico; **LECI:** Lupus eritematoso cutáneo intermitente.

6.2.7.1. FOTOPROTECCIÓN

La fotoprotección fue aplicada en 189 (72,7%) pacientes; 151 (79,9%) reconocían buena respuesta (Tabla 19).

Entre los subtipos de LEC, fueron significativas las diferencias observadas en el uso de fotoprotectores entre los diferentes subgrupos, predominando en los subtipos LECA (85,0%) y LECS (83,8%), y menos en el LECI (58,7%). No se apreciaron diferencias en cuanto a la eficacia entre la presencia o no de LES (Tabla 20) y entre los subtipos de LEC (Tablas 21).

6.2.7.2. TRATAMIENTOS TÓPICOS.

Además de los corticoides tópicos y los inhibidores de la calcineurina (IC), se incluyeron los corticoides intralesionales y la crioterapia (Tabla 19). La terapia tópica fue la más utilizada, 209 (80,4%) pacientes, liderada por los corticoides tópicos, 204 casos (78,5%) con buena respuesta en 178 (87,3%). Los IC fueron empleados en 39 (15,0%) casos, con buena respuesta solo en 11 (28,2%). Su mayor uso fue en LECC (24, 18,8%), donde alcanzaron los mejores resultados

(33,3%). Los corticoides intralesionales y la crioterapia fueron utilizados en pocos casos, 8 (6,3%) y 10 (7,8%) respectivamente; todos eran LECC, con buena respuesta en 75% y 60,0%, en ese orden. No hubo diferencias significativas en la eficacia de los corticoides tópicos entre los pacientes con o sin LES, o entre los diferentes subgrupos de LEC (Tablas 20 y 21).

6.2.7.3. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

La terapia sistémica fue empleada en 125 (48,1%) pacientes. La HCQ fue la más utilizada (110 pacientes, 42,3%), seguido de los corticoides sistémicos (52, 20%) y la CQ (41, 15,8%). No hubo pacientes tratados con otros antimaláricos. La eficacia fue mayor con los corticoides sistémicos (96,2%), seguidos por la CQ (82,9%) y la HCQ (80,9%). Otros tratamientos sistémicos fueron menos empleados ($\leq 5\%$) (Tabla 19).

Entre los diferentes subtipos de LEC, se encontraron diferencias significativas en el uso de tratamientos sistémicos ($p < 0,001$) y de antimaláricos ($p < 0,001$), resultando más utilizados en los pacientes con LECA (90,0%) y menos en el LECl (21,3%) (Tabla 22). No se encontraron diferencias significativas sobre la eficacia de los diferentes tratamientos sistémicos, tratados de forma individualizada, entre la presencia de LES y entre los diferentes subtipos de LEC (Tablas 20 y 21).

Tabla 19. Listado de tratamientos utilizados y eficacia en pacientes con LEC

Tipo de tratamiento	n (%)	95% IC
Fotoprotectores		
Aplicado	189 (72,7)	(67,1-78,3)
Buena respuesta	151 (79,9)	(73,9-85,9)
Tratamientos tópicos		
Corticoides tópicos		
Aplicado	204 (78,5)	(73,2-83,7)
Buena respuesta	178 (87,3)	(82,4-92,1)
Inhibidores calcineurina		
Aplicado	39 (15)	(10,5-19,5)
Buena respuesta	11(28,2)	(12,8-43,6)
Corticoides intralesionales		
Aplicado	8 (3,1)	(0,8-5,4)
Buena respuesta	6 (75,0)	(34,9-96,8)
Crioterapia		
Aplicado	10 (3,8)	(1,3-6,4)
Buena respuesta	6 (60,0)	(26,2-87,8)
Tratamientos sistémicos		
AINES		
Aplicado	12 (4,6)	(1,9-7,4)
Buena respuesta	10(83,3)	(51,6-97,9)
Cloroquina		
Aplicado	41 (15,8)	(11,2-20,4)
Buena respuesta	34(82,9)	(70,2-95,7)
Hidroxicloroquina		
Aplicado	110 (42,3)	(36,1-48,5)
Buena respuesta	89 (80,9)	(73,1-88,7)
Corticoides sistémicos		
Aplicado	52 (20,0)	(15,0-25,1)
Buena respuesta	50 (96,2)	(86,8-99,5)
Talidomida		
Aplicado	1 (0,4)	(0,0-2,1)
Buena respuesta	0 (0,0)	
Dapsona		
Aplicado	8 (3,1)	(0,8-5,4)
Buena respuesta	6 (75,0)	(34,9-96,8)
Retinoides		
Aplicado	5 (1,9)	(0,6-4,4)
Buena respuesta	3 (60,0)	(14,7-94,7)
Azatioprina		
Aplicado	9 (3,5)	(1,1-5,9)
Buena respuesta	6 (66,7)	(29,9-92,5)
Ciclofosfamida		
Aplicado	7 (2,7)	(0,5-4,9)
Buena respuesta	7(100,0)	(59,0-100,0)
Ciclosporina		
Aplicado	3 (1,2)	(0,2-3,3)
Buena respuesta	3(100,0)	(29,2-100,0)
Metotrexato		
Aplicado	13 (5,0)	(2,2-7,8)
Buena respuesta	6 (46,2)	(19,2-74,9)
MMF/EC-MPS		
Aplicado	4 (1,5)	(0,4-3,9)
Buena respuesta	3 (75,0)	(19,4-99,4)
Biológicos		
Aplicado	5 (1,9)	(0,6-4,4)
Buena respuesta	3/5 (60,0)	(14,7-94,7)
Rituximab	2/2 (100,0)	(15,8-100,0)
Efalizumab	1/1 (100,0)	
Etarnecept	0/1 (0,0)	
Tabalumab	0 /1(0,0)	

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; AINES: Antinflamatorios no esteroideos;

MMF/EC-MPS: Micofenolato de mofetilo/ Micofenolato sódico de cubierta entérica.

Tabla 20. Uso y eficacia de los tratamientos según LES

	Total	No LES n (%)	LES n (%)	p
Uso de Fotoprotección	189 (72,7)	148 (68,8)	41 (91,1)	
Buena respuesta	151 (79,9)	119 (80,4)	32 (78,0)	0,739
Tratamientos tópicos				
Uso de corticoides tópicos	204 (78,5)	168 (78,1)	36 (80,0)	
Buena respuesta	178 (87,3)	145 (86,3)	33 (91,7)	0,582
Uso de Inhib. calcineurina	39 (15,0)	35 (16,3)	4 (8,9)	
Buena respuesta	11 (28,2)	10 (28,6)	1 (25,0)	0,999
Uso de corticoides intrales.	8 (3,1)	8 (3,7)	0 (0,0)	
Buena respuesta	6 (75,0)	6 (75,0)	0 (0,0)	--
Uso de crioterapia	10 (3,8)	8 (3,7)	2 (4,4)	
Buena respuesta	6 (60,0)	4 (50,0)	2 (100,0)	--
Tratamientos sistémicos				
Uso de AINES	12 (4,6)	2 (0,9)	10 (22,2)	
Buena respuesta	10 (83,3)	2 (100,0)	8 (80,0)	--
Uso de cloroquina	41 (15,8)	26 (12,1)	15 (33,3)	
Buena respuesta	34 (82,9)	21 (80,8)	13 (86,7)	0,999
Uso de hidroxicloroquina	110 (42,3)	73 (34,0)	37 (82,2)	
Buena respuesta	89 (80,9)	56 (76,7)	33 (89,2)	0,116
Uso de corticoides sist.	52 (20,0)	19 (8,8)	33 (73,3)	
Buena respuesta	50 (96,2)	17 (89,5)	33 (100,0)	0,129
Uso de talidomida	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (2,2)	
Buena respuesta	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	--
Uso de dapsona	8 (3,1)	6 (2,8)	2 (4,4)	
Buena respuesta	6 (75,0)	5 (83,3)	1 (50,0)	--
Uso de retinoides	5 (1,9)	3 (1,4)	2 (4,4)	
Buena respuesta	3 (60,0)	2 (66,7)	1 (50,0)	--
Uso de azatioprina	9 (3,5)	0 (0,0)	9 (20,0)	
Buena respuesta	6 (66,7)	0 (0,0)	6 (66,7)	--
Uso de ciclofosfamida	7 (2,7)	0 (0,0)	7 (15,6)	
Buena respuesta	7 (100,0)	0 (0,0)	7 (100,0)	--
Uso de ciclosporina	3 (1,2)	0 (0,0)	3 (6,7)	
Buena respuesta	3 (100,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	--
Uso de metotrexato	13 (5,0)	3 (1,4)	10 (22,2)	
Buena respuesta	6 (46,2)	1 (33,3)	5 (50,0)	--
Uso de MMF/EC-MPS	4 (1,5)	0 (0,0)	4 (8,9)	
Buena respuesta	3 (75,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	--
Uso de Biológicos:	5 (1,9)	1 (0,5)	4 (8,9)	
Buena respuesta	3 (60,0)	0 (0,0)	3 (75,0)	--
Etarnecept	1 (0,4)	1 (0,5)	0 (0,0)	
Buena respuesta	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	--
Efalizumab	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (2,2)	
Buena respuesta	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	--
Rituximab	2 (10,0)	0 (0,0)	2 (4,4)	
Buena respuesta	2 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	--
Tabalumab	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (2,2)	
Buena respuesta	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	--

LES: Lupus eritematoso sistémico; AINES: Antinflamatorios no esteroideos; MMF/EC-MPS: Micofenolato de mofetilo/ Micofenolato sódico de cubierta entérica.

Tabla 21. Uso y eficacia de los tratamientos en los diferentes subtipos de LEC

Tratamiento	LECA n (%)	LECS n (%)	LECC n (%)	LECI n (%)	P
Uso de fotopreención	17 (85,0)	31 (83,8)	97 (75,8)	44 (58,7)	
Buena respuesta	12 (70,6)	27 (87,1)	75 (77,3)	37 (84,1)	0,423
Uso de tratamientos tópicos	13 (65,0)	34 (91,9)	103 (80,5)	59 (78,7)	
Corticoides tópicos	13 (65,0)	34 (91,9)	100 (78,1)	57 (76,0)	
Buena respuesta	12 (92,3)	32 (94,1)	83 (83,0)	51 (89,5)	0,522
Inhibidores calcineurina	0 (0,0)	5 (13,5)	24 (18,8)	5 (6,7)	-
Buena respuesta	0 (0,0)	1 (20,0)	8 (33,3)	2 (40,0)	
Corticoides intralesionales	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (6,3)	0 (0,0)	-
Buena respuesta	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (75,0)	0 (0,0)	
Crioterapia	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (7,8)	0 (0,0)	-
Buena respuesta	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (60,0)	0 (0,0)	
Uso de tratamientos sistémic.	18 (90,0)	24 (64,9)	67 (52,3)	16 (21,3)	
AINES	3 (25,0)	4 (10,8)	5 (3,9)	0 (0,0)	-
Buena respuesta	1 (33,3)	4 (40,0)	5 (50,0)	0 (0,0)	
Cloroquina	9 (45,0)	5 (13,5)	24 (18,8)	3 (4,0)	0,807
Buena respuesta	7 (77,8)	4 (80,0)	21 (87,5)	2 (66,7)	
Hidroxicloroquina	14 (70,0)	22 (59,5)	61 (47,7)	13 (17,3)	-
Buena respuesta	11 (78,6)	17 (77,3)	51 (83,6)	10 (76,9)	0,289
Corticoides sistémicos	15 (75,0)	13 (35,1)	19 (14,8)	5 (6,7)	
Buena respuesta	15 (100,0)	13 (100,0)	18 (94,7)	4 (80,0)	0,330
Talidomida	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	-
Buena respuesta	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Dapsona	0 (0,0)	3 (8,1)	5 (62,5)	0 (0,0)	-
Buena respuesta	0 (0,0)	2 (66,7)	4(80,0)	0 (0,0)	
Retinoides	1 (5,0)	1(2,7)	3 (2,3)	0 (0,0)	-
Buena respuesta	1 (100,0)	0 (0,0)	2 (66,7)	0 (0,0)	
Azatioprina (AZA)	6 (30,0)	0 (0,0)	3 (2,3)	0 (0,0)	-
Buena respuesta	3 (50,0)	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)	
Ciclofosfamida (CFF)	4 (20,0)	0 (0,0)	2 (1,6)	1 (1,3)	-
Buena respuesta	4 (100,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	
Ciclosporina (CyA)	2 (10,0)	0 (0,0)	1 (0,0)	0 (0,0)	-
Buena respuesta	2(100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	
Metotrexato	3 (15,0)	3 (8,1)	7 (5,5)	0 (0,0)	-
Buena respuesta	2 (66,7)	0 (0,0)	4 (57,1)	0 (0,0)	
MMF/EC-MPS	2 (10,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (1,3)	-
Buena respuesta	2 (100,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	
Biológicos	2 (10,0)	0 (0,0)	3 (2,3)	0 (0,0)	-
Buena respuesta	2 (100,0)	0 (0,0)	1 (33,3)	0 (0,0)	
Etarnecept	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	-
Buena respuesta	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Efalizumab	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	-
Buena respuesta	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	
Rituximab	2 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Buena respuesta	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Tabalumab	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	-
Buena respuesta	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; **LECS:** Lupus eritematoso cutáneo subagudo; **LECC:** Lupus eritematoso cutáneo crónico; **LECI:** Lupus eritematoso cutáneo intermitente; **AINES:** Antinflamatorios no esteroideos; **MMF/EC-MPS:** Micofenolato de mofetilo/ Micofenolato sódico de cubierta entérica.

Tabla 22: Utilización de tipos de tratamientos según subtipos de LEC

Variable	LECA n (%)	LECS n (%)	LECC n (%)	LECI n (%)	p
Recibió tratamiento					0,060
No	0	1 (2,7)	13 (10,2)	12 (16,0)	
Sí	20 (100,0)	36 (97,3)	115 (89,8)	63 (84,0)	
Recibió tratamiento sistémico					<0,001
No	2 (10,0)	13 (35,1)	61 (47,7)	59 (78,7)	
Sí	18 (90,0)	24 (64,9)	67 (52,3)	16 (21,3)	
Recibió tratamiento tópico					0,100
No	7 (35,0)	3 (8,1)	25 (19,5)	16 (21,3)	
Sí	13 (65,0)	34 (91,9)	103 (80,5)	59 (78,7)	
Recibió fotoprotección					0,008
No	3 (15,0)	6 (16,2)	31 (24,2)	31 (41,3)	
Sí	17 (85,0)	31 (83,8)	97 (75,8)	44 (58,7)	
Antimaláricos					<0,001
No	3 (15,0)	13 (35,1)	62 (48,4)	62 (82,7)	
Sí	17 (85,0)	24 (64,9)	66 (51,6)	13 (17,3)	

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; **LECA:** Lupus eritematoso cutáneo agudo; **LECS:** Lupus eritematoso cutáneo subagudo; **LECC:** Lupus eritematoso cutáneo crónico; **LECI:** Lupus eritematoso cutáneo intermitente

6.3. ACTIVIDAD Y SECUELAS DE LA ENFERMEDAD (CLASI)

La actividad y secuelas del lupus eritematoso cutáneo (CLASI) se compila categorizada en la tabla 23, la topografía de las lesiones y secuelas en la tabla 24, según la presencia o no de LES en la tabla 25, y según los subtipos de LEC. en la tabla 26

La media del CLASI actividad fue de $3,4 \pm 4,7$, con una mediana de 2,0 y un rango que osciló entre 0,0 y 40,0; ubicándose el 92,3% de los pacientes en una actividad leve (puntaje: 0-9). De los criterios de actividad, el eritema estuvo presente en 179 (68,8%), la descamación o hiperqueratosis en 82 (31,5%), la afectación de mucosas en 12 (4,6%) y la alopecia no cicatricial en 17 (6,5%), siendo la pérdida de pelo reciente (≤ 1 mes) en 2 (0,8%) del total de pacientes.

La media del CLASI secuelas fue de $1,7 \pm 3,3$, con mediana de 0,0 (rango: 0,0-16,0). La despigmentación se apreció en 55 pacientes (21,2%), ≥ 12 meses en la mayoría de los casos (50, 19,2%), cicatriz, atrofia o paniculitis en 62 (23,8%) y alopecia cicatricial en 32 (12,4%).

Las áreas del cuerpo más visibles fueron las más afectadas: nariz y zonas malares (89, 34,2%); resto de la cara (76, 29,2%), frontal del cuello y escote (42, 16,2%). La descamación e hiperqueratosis prevaleció en cuero cabelludo (27, 10,4%), nariz con malares (25, 9,6%) y resto de la cara (24, 9,2%); la despigmentación en nariz y áreas malares (16, 6,2%), cuero cabelludo (14, 5,4%), resto de la cara y brazos por igual (13, 5,0%); las cicatrices, atrofia y paniculitis en nariz y áreas malares (29, 11,2%), resto de la cara (22, 8,5%), orejas y brazos (13, 5,0% por igual). La alopecia no cicatricial dominó en parches >1 cuadrante (8, 3,1%), y la cicatricial en 1 cuadrante (14, 5,4%).

Tabla 23 .Actividad y secuelas del lupus eritematoso cutáneo (CLASI)

Variable	n (%)	95% IC	Media ± DT	Mediana (Rango)
CLASI ACTIVIDAD			3,4 ±4,7	2,0 (0,0-40,0)
Leve (0-9)	240 (92,3)	88,9-95,7		
Moderada (10-20)	17 (6,5)	3,3-9,7		
Severa (21-70)	3 (1,2)	0,2-3,3		
Eritema	179 (68,8)	63,0-74,7		
Descamación/hiperqueratosis	82 (31,5)	25,7-37,4		
Mucosas	12 (4,6)	1,9-7,4		
Alopecia no cicatricial	17 (6,5)	3,3-9,7		
Difusa, no inflamatoria	3 (1,2)	0,2-3,3		
Focal o parche 1 cuadrante	6 (2,3)	0,3-4,3		
Focal o parches > 1 cuadrante	8 (3,1)	0,8-5,4		
Pérdida reciente de pelo	2 (0,8)	0,1-2,8		
CLASI SECUELAS			1,7 ± 3,3	0,0 (0,0-16,0)
Despigmentación	55 (21,2)	16,0-26,3		
>12 meses	50 (19,2)	14,3-24,2		
Cicatriz/atrofia/paniculitis	62 (23,8)	18,5-29,2		
Alopecia cicatricial	32 (12,4)	8,1-16,5		
1 cuadrante	14 (5,4)	2,5-8,3		
2 cuadrantes	11 (4,2)	1,6-6,9		
3 cuadrantes	6 (2,3)	0,3-4,3		
Total	1(0,4)	0,0-2,1		

CLASI: *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo); DT: Desviación típica; IC: Intervalo de confianza

Tabla 24. Topografía de la actividad y secuelas del lupus eritematoso cutáneo (CLASI)

Localización anatómica	ACTIVIDAD		SECUELAS	
	Eritema n (%)	Descamación Hiperqueratosis n (%)	Despigmentación n (%)	Cicatriz Atrofia Paniculitis n (%)
Cuero cabelludo	37 (14,2)	27 (10,4)	14 (5,4)	
Orejas	28 (10,2)	19 (7,3)	10 (3,8)	13 (5,0)
Nariz/malar	89 (34,2)	25 (9,6)	16 (6,2)	29 (11,2)
Resto de la cara	76 (29,2)	24 (9,2)	13 (5,0)	22 (8,5)
V-cuello	42 (16,2)	14 (5,4)	7 (2,7)	6 (2,3)
Cuello post/hombros	31 (11,9)	6 (2,3)	12 (4,6)	8 (3,1)
Tórax	14 (5,4)	3 (1,2)	2 (0,8)	3 (1,2)
Abdomen	5 (1,9)	2 (0,8)	2 (0,8)	0 (0,0)
Espalda/nalgas	22 (8,5)	6 (2,3)	11 (4,2)	10 (3,8)
Brazos	38 (14,6)	17 (6,5)	13 (5,0)	13 (5,0)
Manos	23 (8,8)	12 (4,6)	3 (1,2)	0 (0,0)
Piernas	10 (3,8)	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (0,8)
Pies	3 (1,2)	2 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)
Mucosas		n (%) 12 (4,6)		
		No cicatricial n (%) 17 (6,5)		Cicatricial n (%) 32 (12,3)
Alopecia	Difusa	3 (1,2)	1 cuadrante	14 (5,4)
	1 cuadrante	6 (2,3)	2 cuadrantes	11 (4,2)
	≥ 1 cuadrante	8 (3,1)	3 cuadrantes	6 (2,3)
			4 cuadrantes	1 (0,4)

CLASI: *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo).

Hubo predominio de formas leves del CLASI actividad, categorizado en grados de severidad, tanto en los pacientes con LES (95,6%), como en los que no tenían LES (91,6%) (Tabla 25); así como entre los diferentes subtipos de LEC (LECA: 95,0%; LECS: 89,2%; LECC: 90,6% y LECI: 96,0%). Las secuelas estuvieron presentes en el 30,7% de los pacientes sin LES y en el 37,8% de los LES. En la distribución por subtipos, las secuelas fueron más prevalentes en el LECC (55,5%), como era previsible, y menos en el LECI (4,0%) (Tabla 26).

Las variables asociadas con el CLASI actividad y secuelas se detallan en un apartado más adelante.

Tabla 25. Actividad y secuelas del lupus eritematoso cutáneo (CLASI) según la presencia o no de LES

	No LES nº (%)	LES nº (%)
CLASI ACTIVIDAD		
Leve (0-9)	197 (91,6)	43 (95,6)
Moderada (10-20)	15 (7,0)	2 (4,4)
Severa (21-70)	3 (1,4)	0 (0,0)
CLASI SECUELAS		
Sin secuelas	149 (69,3)	28 (62,2)
..Con secuelas	66 (30,7)	17 (37,8)

CLASI: *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo); LES: Lupus eritematoso sistémico

Tabla 26. Actividad y secuelas del lupus eritematoso cutáneo (CLASI) según subtipos de LEC

	LECA n (%)	LECS n (%)	LECC n (%)	LECI n (%)
CLASI ACTIVIDAD				
Leve (0-9)	19 (95,0)	33(89,2)	116 (90,6)	72 (96,0)
Moderada (10-20)	1 (5,0)	3 (8,1)	11 (8,6)	2 (2,7)
Severa (21-70)	0 (0,0)	1 (2,7)	1 (0,8)	1 (1,3)
CLASI SECUELAS				
Sin secuelas	18 (90,0)	30 (81,1)	57 (44,5)	72 (96,0)
..Con secuelas	2 (10,0)	7 (18,9)	71 (55,5)	3 (4,0)

CLASI: *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo); LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente.

6.4. COMORBILIDAD

Las enfermedades asociadas más prevalentes fueron la HTA (17,3%) y la dislipemia (16,5%), seguidas de los trastornos ansiosos o depresivos (10,0%), las enfermedades cardiovasculares (8,8%), el cáncer (6,9%) y la tiroiditis autoinmune (6,5%). Otros procesos nosológicos fueron menos frecuentes (<5%) (Tabla 27). Dos patologías que suele relacionarse con el LE, como son la erupción polimorfa lúminica y el síndrome de Sjögren, solo se presentaron en el 2,7% y 1,5%, respectivamente. La comorbilidad asociada a LES se presenta más adelante en el apartado variables asociadas a LES.

6.4.1. ÍNDICE DE CHARLSON

El índice de Charlson fue bajo (media de $0,53 \pm 0,9$), mientras el Charlson ajustado a la edad fue de $1,3 \pm 1,5$, con un rango que osciló entre 0,0 y 7,0, ubicándose la mediana en 1,0 (Tabla 27). No hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres, para los índices de Charlson y Charlson ajustado a la edad (Tabla 28).

Dentro de los subgrupos de LEC, el índice de Charlson fue más elevado en el LECA ($1,3 \pm 1,1$) y más bajo en el LECC ($0,4 \pm 0,8$) y LECl ($0,4 \pm 0,9$). ($p < 0,001$) (Tabla 29).

6.4.2. HÁBITOS TÓXICOS

6.4.2.1. TABACO:

El 70,0% de los pacientes habían consumido tabaco en algún momento de la vida. Un 58,1% eran fumadores al diagnóstico de lupus eritematoso. En el momento de la entrevista, un 17,3% de pacientes eran ex-fumadores de ≥ 6 meses, y un 52,7% fumadores activos. El consumo acumulado de tabaco resultó de media en $25,0 \pm 23,0$ paquetes/año, con una mediana de 18,0 (rango: 0,5 -140,0) paquetes/año entre los fumadores (Tabla 27).

Al comparar por sexos, resultaron significativas las diferencias observadas en cuanto a ser fumador activo, fumador al momento del diagnóstico de LE y consumo acumulado de tabaco (paquetes/año). Con respecto a los hombres, la prevalencia

de mujeres que fumaban al diagnóstico del LE (53,0% vs 70,1%; $p=0,011$) y de fumadoras activas en el momento de la entrevista (47,0% vs 66,2%; $p=0,003$) fue inferior. La media del consumo de tabaco entre las mujeres ($19,9 \pm 16,8$ paquetes/año) fue menor que la de los hombres ($34,0 \pm 29,2$ paquetes/año; $p=0,001$) (Tabla 28).

La prevalencia del hábito tabáquico al momento del diagnóstico de LE fue mayor en el LECI (47, 62,7%) y el LECC (80, 62,5%), mientras que el LECA (7, 35,0%) fue menor. Las diferencias observadas dentro de los subtipos de LEC fueron estadísticamente significativas ($p=0,040$) (Tabla 29).

6.4.2.1.1. TEST DE FAGESTRÖM

La dependencia a la nicotina, medida por el test de Fageström, fue realizada a los fumadores activos y resultó con una media de $3,3 \pm 2,6$. Al agruparse por categorías, la dependencia era baja en un 66,4%, moderada en un 20,4 % y alta en un 13,1%. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos, o entre los diferentes subtipos de LEC (Tablas 27-29).

Tabla 27. Comorbilidad y hábitos tóxicos de los pacientes con LEC

Variable	N (%)	95% IC	Media ± DT	Mediana (Rango)
Comorbilidades				
E. polimorfa lumínica	7(2,7)	0,5-4,9		
Síndrome Sjögren	4 (1,5)	0,4-3,9		
HTA	45 (17,3)	12,5-22,1		
Dislipemia	43 (16,5)	11,8-21,2		
E. cardiovasculares	22 (8,5)	4,9-12,0		
Diabetes mellitus	12 (4,6)	1,9-7,4		
Tipo 1	2 (0,8)	0,1-2,8		
Tipo 2	10 (3,9)	1,3-6,4		
Ansiedad-depresión	26 (10,0)	6,2-13,8		
Tiroiditis autoinmune	17 (6,5)	3,3-9,7		
Cáncer	18 (6,9)	3,7-10,2		
Psoriasis	10 (3,8)	1,3-6,4		
TBC	10 (3,8)	4,3-6,4		
Índice de Charlson			0,53 ± 0,9	0,0 (0,0-5,0)
Charlson ajustado edad			1,3 ± 1,5	1,0 (0,0-7,0)
Consumo de alcohol	131 (50,4)	44,1-56,7		
Consumo de alcohol (gr/día)			17,9 ± 16,6	10,0(5,0-130,0)
Hábito tabáquico:				
Nunca fumó	78 (30,0)	24,2-35,8		
Fumador activo	137 (52,7)	46,4-59,0		
Ex-fumador (≥ 6 meses)	45 (17,3)	12,5-22,1		
Fumador al dx de LE	151 (58,1)	51,9-64,3		
Consumo acumulado tabaco (paquetes/año)			25,0 ± 23,0	18,0(0,5-140,0)
Test de Fagerström (n=137)			3,3 ± 2,6	3,0(0,0-9,0)
Dependencia baja (≤ 4)	91 (66,4)	58,2-74,7		
Dependencia moderada (5-6)	28 (20,4)	13,3-27-6		
Dependencia alta (≥ 7)	18 (13,1)	7,1-19,2		

HTA: Hipertensión arterial; TBC: Tuberculosis, dx de LE: Diagnóstico de lupus eritematoso.

Tabla 28. Hábitos tabáquicos y alcohólicos e índice de Charlson según el sexo

Variable	Mujeres n=183 (70,4 %)		Hombres n=77 (29,6 %)		p
	n (%)	Media ± DT	n (%)	Media ± DT	
Índice de Charlson	183/260	0,48 ± 0,79	77/260	0,65 ± 1,09	0,221
Charlson ajustado edad	183/260	1,16 ± 1,43	77/260	1,34 ± 1,98	0,475
Consumo de alcohol	183/260				<0,001
No	107 (58,5)		22 (28,6)		
Sí	76 (41,5)		55 (71,4)		
Consumo de alcohol (gr/día)	183/260	5,4 ± 7,5	77/260	17,7 ± 22,4	<0,001
Riesgo por consumo alcohol					0,006
Bajo	164 (89,6)		68 (88,3)		
Alto	19 (10,4)		5 (6,5)		
Perjudicial	0 (0,0)		4 (5,2)		
Hábito tabáquico	183/260		77/260		0,003
Nunca fumó	66 (36,1)		12 (15,6)		
Exfumadores (≥ 6 meses)	31 (16,9)		14 (18,2)		
Fumadores activos	86 (47,0)		51 (66,2)		
Fumador al dx LE:					0,011
No	86 (47,0)		23 (29,9)		
Sí	97 (53,0)		54 (70,1)		
Consumo acumulado tabaco (paquetes/año)	117/182	19,9 ± 16,8	65/182	34,0 ± 29,2	0,001
Test de Fagerström	86/137	3,36 ± 2,6	51/137	3,1 ± 2,6	0,572
Test de Fagerström categorizado					0,753
Dependencia baja (≤ 4)	59 (68,6)		32 (62,7)		
Dependencia moderada (5-6)	16 (18,6)		12 (23,5)		
Dependencia alta (≥ 7)	11 (12,8)		7 (13,7)		

Dx de LE: Diagnóstico de lupus eritematoso

Tabla 29. Hábitos tabáquicos y alcohólicos e índice de Charlson según los subtipos de LEC

Variable	LECA	LECS	LECC	LECI	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Hábito tabáquico al dx de LE					0,040
No fuma	13 (65,0)	20 (54,1)	48 (37,5)	28 (37,3)	
Fuma	7 (35,0)	17 (45,9)	80 (62,5)	47 (62,7)	
T. Fagerström codificado					0,917
Baja	6 (85,7)	10 (66,7)	43 (64,2)	32 (66,7)	
Moderada	0 (0,0)	3 (20,0)	15 (22,4)	10 (20,8)	
Alta	1 (14,3)	2 (13,3)	2 (13,3)	6 (12,5)	
Riesgo consumo alcohol					0,878
Bajo	19 (95,0%)	34 (91,9)	114 (89,1)	65 (86,7)	
Alto	1 (5,0)	2 (5,4)	12 (9,4)	9 (12,0)	
Perjudicial	0 (0,0)	1 (2,7)	2 (1,6)	1 (1,3)	
	Media ± DT	Media ± DT	Media ± DT	Media ± DT	
Índice de Charlson	1,3 ± 1,1	0,7 ± 0,9	0,4 ± 0,8	0,4 ± 0,9	<0,001
Charlson ajustado a la edad	1,5 ± 1,3	1,5 ± 1,5	1,2 ± 1,7	1,0 ± 1,7	0,464
T. Fagerström	2,1 ± 3,2	2,8 ± 2,8	3,3 ± 2,6	3,6 ± 2,5	0,500
Consumo alcohol (gr/día)	3,5 ± 5,9	8,7 ± 12,5	9,4 ± 16,7	10,0 ± 13,9	0,358

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente; dx de LE: Diagnóstico de Lupus eritematoso cutáneo crónico

6.4.2.1.2. ANTIMALÁRICOS Y TABACO

No hubo diferencias significativas entre fumadores y no fumadores, cuando se analizaban las variables uso de CQ, uso de HCQ, respuesta a la CQ y respuesta a la HCQ (Tablas 30).

Tabla 30. Uso y eficacia de antimaláricos según hábito tabáquico

	Hábito tabáquico		p
	No fuma n (%)	Si fuma n (%)	
Uso de antimaláricos			
CQ			0,585
No	102 (46,6)	117(53,4)	
Si	21 (51,2)	20 (48,8)	
HCQ			0,992
..No	71 (47,3)	79 (52,7)	
Si	52 (47,3)	58 (52,7)	
Respuesta a antimaláricos			
CQ			0,207
No	6 (13,6)	8 (25,0)	
Si	38 (86,4)	24 (75,0)	
HCQ			0,796
..No	19 (52,8)	17 (47,2)	
Si	70 (50,4)	69 (49,6)	

CQ: Cloroquina; HCQ: Hidroxicloroquina

Cuando se comparó el CLASI actividad entre fumadores y no fumadores y el uso de antimaláricos, se apreciaron solo diferencias significativas para los que usaron CQ. El CLASI actividad resultó mayor en el grupo que utilizó CQ y fumaba, comparado con el que no fumaba ($6,1 \pm 9,5$ vs $2,0 \pm 3,0$; $p=0,046$). No hubo diferencias significativas en el CLASI actividad, entre fumadores y no fumadores, en los que no usaron antimaláricos y los que usaron HCQ, aunque para todos los grupos, el CLASI actividad siempre fue mayor en los fumadores. Cuando se evaluó la respuesta a antimaláricos, no hubo diferencias significativas en el CLASI actividad entre fumadores y no fumadores, para los grupos respondedores y para los no respondedores.

Para el CLASI secuelas, solo se apreciaron diferencias significativas entre fumadores y no fumadores en el grupo de los pacientes que no usó HCQ ($1,2 \pm 2,4$ vs $0,5 \pm 1,8$; $p=0,002$) y en el grupo de los pacientes no respondedores a la HCQ ($3,4 \pm 4,3$ vs $1,3 \pm 2,2$; $p<0,001$). No hubo diferencias en el CLASI secuelas entre

no fumadores y fumadores, para los que usaron HCQ o CQ, para los que no usaron CQ, en los grupos respondedores y no respondedores a la CQ, y los que sí lo hicieron a la HCQ (Tabla 31).

Tabla 31. CLASI actividad y secuelas según el uso y la respuesta de antimaláricos, entre fumadores y no fumadores.

	CLASI Actividad			CLASI Secuelas		
	No Fumadores Media ± DT	Fumadores Media ± DT	p	No Fumadores Media ± DT	Fumadores Media ± DT	p
Uso de antimaláricos						
CQ						
No	2,7 ± 3,6	3,8 ± 4,4	0,306	1,4 ± 2,7	1,4 ± 3,0	0,603
Si	2,0 ± 3,0	6,1 ± 9,5	0,046	3,0 ± 4,7	3,1 ± 4,7	0,649
HCQ						
No	2,5 ± 3,6	4,2 ± 4,9	0,083	0,5 ± 1,8	1,2 ± 2,4	0,002
Si	2,7 ± 3,3	4,2 ± 6,1	0,327	3,2 ± 3,9	2,5 ± 4,2	0,620
Respuesta a antimaláricos						
CQ						
No	1,2 ± 1,2	7,3 ± 13,5	0,108	1,0 ± 2,5	3,0 ± 4,2	0,318
Si	2,8 ± 3,8	4,8 ± 4,7	0,725	2,5 ± 4,0	2,0 ± 4,0	0,987
HCQ						
No	3,2 ± 3,6	6,6 ± 9,8	0,121	1,3 ± 2,2	3,4 ± 4,3	<0,001
Si	2,6 ± 3,5	3,7 ± 3,5	0,845	2,3 ± 3,6	1,7 ± 3,5	0,391

CLASI: *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo); CQ: Cloroquina; HCQ: Hidroxicloroquina

6.4.2.2. ALCOHOL

Un 50,4 % de los pacientes reconocía ingesta de alcohol, siendo el consumo medio de alcohol de 17,9 ± 16,6 g/día. Cuando se comparaba el consumo de alcohol según el sexo, resultaron estadísticamente significativas las diferencias observadas en la prevalencia de consumo de alcohol, el consumo de alcohol en g/día y en el riesgo por consumo de alcohol. El porcentaje de mujeres que consumían alcohol fue más bajo en las mujeres (41,5 %) que en los hombres (71,4%). La media de consumo de alcohol fue también más baja entre las mujeres (5,4 ± 7,5 g/día) que en los hombres (17,7 ± 22,4 g/día). El riesgo por consumo de alcohol perjudicial solo se presentó en los hombres (> 60 g/día; 5,2%); el riesgo fue alto en el 6,5 % de los hombres (40-60 g/día) y el 10,4% de las mujeres (20-40 g/día); mientras que el riesgo bajo se presentó en el 89,6% de las mujeres (<20 g/día) y en el 88,3% de los hombres (<40g/día) (Tablas 27 y 28).

No se evidenciaron diferencias en el consumo de alcohol y en el riesgo por consumo de alcohol entre los diferentes subtipos de LEC (Tabla 29).

6.4.3. SÍNDROME METABÓLICO (SM)

Cumplían criterios de SM el 32,7% de los pacientes (Tabla 32), con una distribución por criterios de la ATP III como sigue: obesidad abdominal en el 46,9%; hipertrigliceridemia, o en tratamiento hipolipemiante, en el 31,5%; HDL bajo, o en tratamiento hipolipemiante, en el 40,6%; HTA, o en tratamiento antihipertensivo, en el 61,5%; e intolerancia a la glucosa, o en tratamiento hipoglucemiante, en el 5,0%.

No se presentaron diferencias significativas en relación al SM, entre mujeres y hombres; y entre los distintos subtipos de LEC. (Tablas 33 y 34).

Las variables asociadas con el SM se analizan en un apartado más adelante.

6.4.4. RIESGO CARDIOVASCULAR (RCV)

La distribución de los pacientes según su RCV se muestra en la tabla 32. La mayoría de los pacientes tenían un RCV bajo en todos los índices. El riesgo bajo para enfermedad coronaria fue más prevalente con el índice de REGICOR (95,4%), seguido de DORICA (77,0%) y Framingham-Wilson (71,0%); mientras que el riesgo para enfermedades cardiovasculares, evaluado por el SCORE, fue también bajo en el 95,3% de los pacientes.

Según los índices de RCV utilizados, el riesgo coronario alto fue mayor con el Framingham- Wilson (11,1%), que con DORICA (6,4%) o REGICOR (1,5%). El riesgo de enfermedad cardiovascular (SCORE) fue alto en el 4,7% de los pacientes.

Cuando se compararon los índices de RCV entre sexos, el riesgo intermedio o alto fue mayor en hombres que en mujeres, diferencias que fueron significativas para el riesgo coronario con el Framingham-Wilson ($p<0,001$) y con el DORICA ($p<0,001$), y cercanas al nivel de significancia con el REGICOR; igual ocurrió para enfermedad cardiovascular con el SCORE ($p=0,002$) (Tabla 33).

Entre los subtipos de LEC y los índices de RCV, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Solo el índice de Framingham-Wilson se acerca al

nivel de significancia estadística ($p=0,084$), con una mayor prevalencia de pacientes en riesgo intermedio y alto en los subtipos LECC y LECI (Tabla 34).

El análisis de las variables asociadas con el RCV se puntualizan más adelante.

Tabla 32. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular según diferentes índices

Índice de riesgo	Riesgo	n (%)	95% IC
Framingham Wilson	Bajo (< 10)	154 (71,0)	64,7-77,2
	Intermedio (10-20)	39 (18,0)	12,6-23,3
	Alto (> 20)	24 (11,1)	6,7-15,5
REGICOR	Bajo (< 10)	186 (95,4)	92,2-98,6
	Intermedio (10-19)	6 (3,1)	0,4-5,8
	Alto (\geq 20)	3 (1,5)	0,3-4,4
DORICA	Bajo (< 10)	157 (77,0)	70,9-83,0
	Intermedio (10-20)	34 (16,7)	11,3-22,0
	Alto (\geq 20)	13 (6,4)	2,8-10,0
SCORE	Bajo (< 5)	163 (95,3)	91,9-98,8
	Alto (\geq 5)	8 (4,7)	1,2-8,1
Síndrome metabólico	No	173 (67,3)	61,4-73,2
	Si	84 (32,7)	26,8-38,6

Framingham-Wilson (35-74 años): riesgo bajo <10, intermedio 10-20, alto >20; **REGICOR (35-74 años):** riesgo bajo <10, intermedio 10-19, alto \geq 20; **DORICA (25 a 64 años):** riesgo bajo <10, intermedio 10-19, alto \geq 20; **SCORE (40-74 años):** riesgo alto \geq 5, riesgo bajo-intermedio <5

Tabla 33. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular según el sexo

Variable	Riesgo	Mujeres	Hombres	p
		n (%)	n (%)	
Framingham-Wilson	Bajo (< 10)	131 (85,1)	23 (36,5)	<0,001
	Intermedio (10-20)	17 (11,0)	22 (34,9)	
	Alto (> 20)	6 (3,9)	18 (28,6)	
REGICOR	Bajo (< 10)	134 (96,4)	52 (92,9)	0,064
	Intermedio (10-19)	2 (1,4)	4(7,1)	
	Alto (≥ 20)	3 (2,2)	0 (0,0)	
DORICA	Bajo (< 10)	126 (86,3)	31 (53,4)	<0,001
	Intermedio (10-20)	14 (9,6)	20 (34,5)	
	Alto (≥ 20)	6 (4,1)	7 (12,1)	
SCORE	Bajo (< 5)	121 (98,4)	42 (87,5)	0,002
	Alto (≥ 5)	2 (1,6)	6 (12,5)	
Síndrome metabólico	No	124 (68,9)	49 (63,6)	0,411
	Sí	56 (31,1)	28 (36,4)	

p: Probabilidad H0

Tabla 34. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular según subtipos de LEC

Índice de riesgo	Riesgo	LECA	LECS	LECC	LECI	p
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Framingham-Wilson	Bajo (< 10)	17(100,0)	25 (80,6)	68 (65,4)	44 (67,7)	0,084
	Intermedio (10-20)	0 (0,0)	3 (9,7)	24 (23,1)	12 (18,5)	
	Alto (> 20)	0 (0,0)	3 (9,7)	12 (11,5)	9 (13,8)	
REGICOR	Bajo (< 10)	15 (100,0)	29 (96,7)	87 (96,7)	55 (91,7)	0,731
	Intermedio (10-19)	0 (0,0)	1 (3,3)	2 (2,2)	3 (5,0)	
	Alto (≥ 20)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	2 (66,7)	
DORICA	Bajo (< 10)	17 (100,0)	23 (85,2)	70 (71,4)	47 (75,8)	0,066
	Intermedio (10-19)	0 (0,0)	3 (11,1)	22 (22,4)	9 (14,5)	
	Alto (≥ 20)	0 (0,0)	1 (3,7)	6 (6,1)	6 (9,7)	
SCORE	Bajo (< 5)	14(100,0)	22 (95,7)	74 (93,7)	53 (96,4)	0,727
	Alto (≥ 5)	0 (0,0)	1 (4,3)	5 (6,3)	2 (3,6)	
Síndrome metabólico	No	16 (80,0)	21 (56,8)	86 (68,3)	50 (67,6)	0,335
	Si	4 (20,0)	16 (43,2)	40 (31,7)	24 (32,4)	

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente; p: Probabilidad H0

6.5. CALIDAD DE VIDA

La puntuación media del DLQI fue baja para la totalidad del grupo ($3,4 \pm 3,3$), con una mediana en 2,0, oscilando entre 0,0 y 21,0. En la mayoría de los pacientes, el impacto sobre la calidad de vida fue pequeño (121, 46,5%) o ausente (86, 33,1%) (Tabla 35).

Tabla 35. Índice de calidad de vida en Dermatología (DLQI)

	Media \pm DT	Mediana (Rango)
DLQI	3,4 \pm 3,3	2,0(0,0-21,0)
Categorizado	n (%)	95% IC
No impacto (0-1)	86 (33,1)	27,2-39,0
Impacto pequeño (2-5)	121 (46,5)	40,3-52,8
Impacto moderado (6-10)	43 (16,5)	11,8-21,3
Impacto grande (11-20)	9 (3,5)	1,1-5,9
Impacto extremadamente grande (21-30)	1 (0,4)	0,0-2,1

DT: Desviación típica; IC: Intervalo de confianza

En el análisis del DLQI (5 categorías) y diferentes variables se apreció diferencias significativas en la calidad de vida, con respecto al sexo, la presencia de LES, los subtipos de LEC, el CLASI actividad y el CLASI secuelas. Las mujeres presentaron mayor prevalencia en categorías altas del DLQI, indicando peor calidad de vida ($p=0,004$). Pacientes con LES exhibieron mayor impacto en la calidad de vida que si tenían solo lesiones cutáneas ($p=0,003$). Según los subtipos de LEC, el impacto fue mayor en LECA y menor en LECI, siendo intermedios para LECS y LECC ($p=0,007$). El aumento en el CLASI actividad y el CLASI secuelas, tanto en la media como por categorías, se correspondió con un impacto en la calidad de vida mayor ($p<0,001$), rozando el nivel de significancia con el CLASI actividad categorizado ($p=0,054$) (Tabla 36).

El análisis de las variables asociadas a la calidad de vida se desarrolla con detalle posteriormente.

Tabla 36. Índice de calidad de vida en Dermatología (DLQI) categorizado según diferentes variables

Variables	DLQI					p
	No impacto (0-1)	Impacto pequeño (2-5)	Impacto moderado (6-10)	Impacto grande (11-20)	Impacto extremo (21-30)	
	Media ± DT	Media ± DT	Media ± DT	Media ± DT	Media ± DT	
CLASI ACTIVIDAD	1,9 ± 3,2	3,6 ± 4,0	5,0 ± 4,7	8,1 ± 13,1	9,0 ± 0,0	<0,001
CLASI SECUELAS	0,7 ± 1,9	1,6 ± 3,2	3,1 ± 4,2	4,4 ± 4,4	12,0 ± 0,0	<0,001
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Sexo						0,004
Mujer	49 (26,8)	88 (48,1)	36 (19,7)	9 (4,9)	1 (0,5)	
Hombre	37 (48,1)	33 (42,9)	7 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	
LES						0,003
No	79 (36,7)	101 (47,0)	28 (13,0)	6 (2,8)	1 (0,5)	
...Sí	7 (15,6)	20 (44,4)	15 (33,3)	3 (6,7)	0 (0,0)	
Subtipos de LEC						0,007
LECA	4 (20,0)	7 (35,0)	8 (40,0)	1 (5,0)	0 (0,0)	
LECS	10 (27,0)	18 (48,6)	8 (21,6)	1 (2,7)	0 (0,0)	
LECC	34 (26,6)	64 (50,0)	23 (18,0)	6 (4,7)	1 (0,8)	
LECI	38 (50,7)	32 (42,7)	4 (5,3)	1 (1,3)	0 (0,0)	
CLASI ACTIVIDAD (Categorizado)						0,054
Leve (0-9)	84 (97,7)	112 (92,6)	36 (83,7)	7 (77,8)	1 (100,0)	
Moderada (10-20)	1 (1,2)	8 (6,6)	7 (16,3)	1 (11,1)	0 (0,0)	
Severa (21-70)	1 (1,2)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (11,1)	0 (0,0)	
CLASI SECUELAS (Categorizado)						<0,001
Sin secuelas	68 (79,1)	86 (71,1)	20 (46,5)	3 (33,3)	0 (0,0)	
..Con secuelas	18 (20,9)	35 (28,9)	23 (53,5)	6 (66,7)	1 (100,0)	

CLASI: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo); **LEC:** Lupus eritematoso cutáneo; **LECA:** Lupus eritematoso cutáneo agudo; **LECS:** Lupus eritematoso cutáneo subagudo; **LECC:** Lupus eritematoso cutáneo crónico; **LECI:** Lupus eritematoso cutáneo intermitente; **LES:** Lupus eritematoso sistémico

6.6. VARIABLES ASOCIADAS A LA PRESENCIA DE LES

El análisis univariado de las variables demográficas y de enfermedad objetivó asociación estadísticamente significativa con las edades al diagnóstico y al momento de la entrevista, el tiempo de evolución, el sexo, el subtipo de LEC y la presencia de lesiones inespecíficas. A mayor edad al momento del diagnóstico y de la entrevista, la probabilidad de tener LES fue menor (OR: 0,95; 95% IC:0,93-0,98; $p>0,001$; y OR: 0,97; 95% IC: 0,95-0,99; $p=0,026$; en ese orden). A mayor tiempo de evolución desde el diagnóstico de LE, aumentaba la probabilidad de tener LES (OR: 1,11; 95% IC: 1,05-1,16; $p=0,001$). La probabilidad de que ocurra LES en mujeres fue 4 veces superior que en hombres (OR: 4,03; 95% IC: 1,15-10,65 ; $p=0,003$). Al comparar con el LECl, la probabilidad de presentar LES en LECA fue 200 veces superior (OR: 206,83; 95% IC: 32,02-1335,87); 8,5 veces mayor en LECS (OR: 8,52; 95% IC: 1,67-43,38) y 6 veces más en los pacientes con LECC (OR: 6,3695% IC: 1,44-28,14). Las lesiones inespecíficas resultaron con 12 veces más probabilidades de observarse en pacientes con LES, que en los no LES. No hubo asociación significativa entre LES y las variables CLASI actividad y secuelas (Tabla 37).

En relación a las variables analíticas serológicas, se halló asociación con los AAN, los ENAs y sus fracciones, anti-RNP y anti-histonas. Incrementa la probabilidad de tener LES unas 132 veces el presentar AAN positivo (OR:132,58; 95% IC: 30,51-576,24; $p<0,001$), con los ENAs totales en más de 10 veces (OR: 10,02; 95% IC: 4,37-23,00; $p<0,001$), casi 9 veces tener anticuerpos anti-RNP positivos (OR: 8,93; 95% IC: 1,88-42,47, $p=0,002$) y cerca de 6 veces tener anti-histonas positivos (OR: 5,79; 95% IC: 1,52-22,11, $p=0,006$). La presencia de LES no se pudo asociar con el anti-Ro/SSA, el anti-La/SSB, el anti-Sm, los anticuerpos anticardiolipina, el anticoagulante lúpico y la β 2-glicoproteína 1 (Tabla 38).

**Tabla 37. Variables demográficas y de la enfermedad asociadas a LES.
Análisis univariado**

Variables	LES		p	OR	95 % IC
	No Media ± DT	Sí Media ± DT			
Edad al diagnóstico (años)	44,1 ± 15,5	34,0 ± 13,4	<0,001	0,95	0,92-0,98
Edad a la entrevista (años)	49,4 ± 14,7	44,2 ± 12,4	0,026	0,97	0,95-0,99
Tiempo de evolución (años)	5,3 ± 5,6	10,1 ± 8,7	0,001	1,11	1,05-1,16
CLASI actividad	3,5 ± 4,9	2,9 ± 3,4	0,446	0,97	0,89-1,05
CLASI secuelas	1,7 ± 3,0	1,7 ± 3,0	0,981	1,00	0,90-1,10
	n (%)	n (%)	p		
Sexo			0,003		
Hombre	72 (33,5)	5 (11,1)		1	
Mujer	143 (66,5)	40 (88,9)		4,03	1,15-10,65
Subtipo de LEC			<0,001		
LECA	3 (1,4)	17 (37,8)		206,83	32,02-1335,87
LECS	30 (14,0)	7 (15,6)		8,52	1,67-43,38
LECC	109 (50,7)	19 (42,2)		6,36	1,44-28,14
LECI	73 (34,0)	2 (4,4)		1	
Lesiones inespecíficas			<0,001		
No	176 (81,9)	12 (26,7)		1	
Si	39 (18,1)	33 (73,3)		12,410	5,89-26,17

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LES: Lupus eritematoso sistémico; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente; OR: Odds ratio univariante; IC: Intervalo de confianza

Entre las variables analíticas de actividad, se encontró relación entre LES y el C3, el C4, la leucopenia y la proteinuria. El tener C3 y C4 bajos, aumenta la probabilidad de tener LES en 12 y casi 7 veces (OR: 12,07; IC 95%: 5,57-26,16, $p < 0,001$ y OR: 6,73; IC 95%: 3,30-13,75, $p < 0,001$), respectivamente; mientras que la leucopenia o linfopenia la eleva en 9 veces (OR: 9,03; IC 95%: 4,26-19,14, $p < 0,001$) y la proteinuria en 26 veces (OR: 26,28; IC 95%: 2,99-231,15; $p < 0,001$). El anti-ADNds y la VSG no resultaron estadísticamente significativas (Tabla 38).

Las variables de tratamiento que resultaron asociadas de forma significativa a la presencia de LES fueron: el uso de fotoprotección, el uso de tratamiento sistémico y el uso de antimaláricos en cualquiera de sus mediciones. El uso de fotoprotección se asoció con un incremento de LES en 4,6 veces (OR: 4,64; 95% IC: 1,60-13,48; $p = 0,002$), mientras que el haber recibido tratamiento sistémico, con un aumento de más de 12 veces (OR: 12,24; 95% IC: 4,64-32,25; $p < 0,001$). El uso de antimaláricos también se relacionó con un incremento en la probabilidad de LES; por cada aumento en la media del número de antimaláricos, se observó un que la probabilidad de LES lo hace casi 4 veces (OR: 3,95; 95% IC: 2,43-6,41; $p < 0,001$), el empleo de antimaláricos codificado en "si/no" en 13,5 veces (OR: 13,50; 95% IC: 5,12-35,61; $p < 0,001$) y por las clases de antimaláricos que han sido empleados, en más de 12 veces si es solo 1 (OR: 12,39; 95% IC: 4,57-33,64; $p < 0,001$) y, en más de 17 veces, si son 2 antimaláricos (OR: 17,05; 95% IC: 5,41-53,78; $p < 0,001$). No se encontró asociación entre LES y las variables "recibió tratamiento" y el "uso de tratamiento tópico" (Tabla 39).

Tabla 38: Variables analíticas serológicas y de actividad asociados a LES. Análisis univariado

	LES		p	OR	95 % IC
	No n (%)	Sí n (%)			
AAN			<0,001		
Negativo ≤1/160	185 (86,0)	2 (4,4)		1	
Positivo >1/160	30 (14,0)	43 (95,6)		132,58	30,515-576,24
ENAs			<0,001		
Negativo	82 (75,2)	10 (23,3)		1	
Positivo	27 (24,8)	33 (76,7)		10,02	4,37-23,00
Anti Ro/SSA			0,679		
Negativo	22 (53,7)	25 (58,1)		1	
Positivo	19 (46,3)	18 (41,9)		0,83	0,35-1,98
Anti La/SSB			0,372		
Negativo	33 (82,5)	32 (74,4)		1	
Positivo	7 (17,5)	11 (25,6)		1,62	0,56-4,70
Anti-Sm			<0,001		
Negativo	39 (100,0)	29 (67,4)		-	
Positivo	0 (0,0)	14 (32,6)		-	
Anti- RNP			0,002		
Negativo	37 (94,9)	29 (67,4)		1	
Positivo	2 (5,1)	14 (32,6)		8,93	1,88-42,47
Anti- Histona			0,006		
Negativo	36 (92,3)	29 (67,4)		1	
Positivo	3 (7,7)	14 (32,6)		5,79	1,52-22,11
Anti-Cardiolipina (IgM, IgG)			0,224		
Negativo	26 (89,7)	25 (78,1)		1	
Positivo	3 (10,3)	7 (21,9)		2,43	0,56-10,45
Anticoagulante lúpico			0,412		
Negativo	25 (86,2)	25 (78,1)		1	
Positivo	4 (13,8)	7 (21,9)		0,42	0,455-6,74
β2-Glicoproteína 1			0,400		
Negativo	6 (100,0)	3 (75,0)		-	
Positivo	0 (0,0)	1 (25,0)		-	
Anti-ADNds			<0,001		
Negativo	91 (100,0)	23 (65,7)		-	
Positivo	0 (0,0)	12 (34,3)		-	
C3			<0,001		
Normal	172 (90,5)	19 (44,2)		1	
Disminuido	18 (9,5)	24 (55,8)		12,07	5,57-26,16
C4			<0,001		
Normal	154 (81,5)	17 (39,5)		1	
Disminuido	35 (18,5)	26 (60,5)		6,73	3,30-13,76
VSG			0,051		
Normal	126 (63,6)	21 (47,7)		1	
Aumentado	72 (36,4)	23 (52,3)		1,92	0,99-3,70
PCR			0,347		
Normal	155 (90,6)	36 (85,7)		1	
Aumentado	16 (9,4)	6 (14,3)		1,62	0,59-4,42
Leucopenia/Linfopenia			<0,001		
No	196 (91,2)	24 (53,3)		1	
Si	19 (8,8)	21 (46,7)		9,03	4,26-19,14
Proteinuria			<0,001		
No	205 (99,5)	39 (88,6)		1	
Si	1 (0,5)	5 (11,4)		26,28	2,99-231,15

LES: Lupus eritematoso sistémico; AAN: Anticuerpos antinucleares; ENAs: Anticuerpos extraíbles del núcleo; Ig: Inmunoglobulina; C: Complemento; VSG: Velocidad de sedimentación globular; PCR: Proteína C reactiva OR: Odds ratio univariante; IC: Intervalo de confianza

Tabla 39. Variables de tratamiento utilizado asociados a LES. Análisis univariado

Variable	LES		p	OR	95 % IC
	No n (%)	Sí n (%)			
Recibió tratamiento			0,058		
No	25 (11,6)	1 (2,2)		1	
Sí	190 (88,4)	44 (97,8)		5,79	0,76-43,88
Recibió tratamiento sistémico			<0,001		
No	130 (60,5)	5 (11,1)		1	
Sí	85 (39,5)	40 (88,9)		12,24	4,64-32,25
Recibió tratamiento tópico			0,943		
No	42 (19,5)	9 (20,0)		1	
Sí	173 (80,5)	36 (80,0)		0,97	0,43-2,17
Recibió fotoprotección			0,002		
No	67 (31,2)	4 (8,9)		1	
Si	148 (68,8)	41 (91,1)		4,64	1,60-13,48
Antimaláricos			<0,001		
No	135 (62,8)	5 (11,1)		1	
Si	80 (37,2)	40 (88,9)		13,50	5,12-35,61
Antimaláricos (número)			<0,001		
0	135 (62,8)	5 (11,1)		1	
1	61 (28,4)	28 (62,2)		12,39	4,57-33,64
2	19 (8,8)	12 (26,7)		17,05	5,41-53,78
Nº de tratamientos antimaláricos	Media ± DT	Media ± DT	p		
	0,4 ± 0,5	0,9 ± 0,3	<0,001	3,95	2,43-6,41

LES: Lupus eritematoso sistémico ; OR: Odds ratio univariante; IC: Intervalo de confianza

Entre las variables de comorbilidad, se observó asociación con el IMC, el ICC, el consumo de alcohol (g/día), el ser fumador al diagnóstico de LE y el índice de Charlson. El IMC, el ICC, el consumo de alcohol (g/día) y el ser fumador al diagnóstico de LE, resultaron factores protectores para la aparición de LES; mientras que el índice de Charlson fue predictor de LES. Sin embargo, hay que tomar cuenta que, al ser el LES una de las enfermedades medidas por este índice, como ya se mencionó, este hallazgo pudiera carecer de relevancia clínica. El índice de Charlson ajustado a la edad, la dependencia a la nicotina (Test de Fagerström), el riesgo por consumo de alcohol y los diferentes índices de medición del RCV (Framingham-Wilson, REGICOR, DORICA y SCORE) no fueron variables asociadas a LES (Tabla 40).

Tabla 40. Variables de comorbilidad asociadas a LES. Análisis univariado

Variable	LES		p	OR	95 % IC
	No Media ± DT	Sí Media ± DT			
IMC	26,6 ± 4,6	23,6 ± 4,4	<0,001	0,83	0,76-0,91
ICC	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,001	0,01	0,00-0,06
Índice de Charlson	0,4 ± 0,8	1,2 ± 0,9	<0,001	2,42	1,71-3,42
Charlson ajustado	1,1 ± 1,7	1,5 ± 1,3	0,142	1,15	0,95-1,39
T. Fagerström	3,4 ± 2,6	2,0 ± 2,8	0,056	0,79	0,61-1,01
Consumo alcohol (g/día)	10,2 ± 15,8	3,6 ± 5,7	0,006	0,93	0,88-0,97
	n (%)	n (%)	p		
IMC (categorías)			<0,001	-	
Peso bajo	2 (1,0)	2 (4,5)		-	
Peso normal	74 (35,4)	29 (65,9)		-	
Sobrepeso	85 (40,7)	8 (18,2)		-	
Obesidad	48 (23,0)	5 (11,4)		-	
IMC (categorías)			<0,001		
IMC < 25	76 (36,4)	31 (70,5)		1	
IMC ≥ 25	133 (63,6)	13 (29,5)		0,24	0,12-0,49
Riesgo alcohol			0,132		
Bajo	189 (87,9)	43 (95,6)		1	
Alto o perjudicial	26 (12,1)	2 (4,4)		0,34	0,08-1,48
Fumador al dx			0,001		
No	80 (37,2)	29 (64,4)		1	
Si	135 (62,8)	16 (35,6)		0,33	0,17-0,67
T. de Fagerström			0,130		
Baja	79 (64,2)	12 (85,7)		1	
Moderada	28 (100,0)	0 (0,0)		0,61	0,14-2,77
Alta	16 (13,0)	2 (14,3)		0,000	
Síndrome metabólico			0,122		
No	139 (65,3)	34 (77,3)		1	
Si	74 (34,7)	10 (22,7)		0,55	0,26-1,18
Riesgo CV					
Framingham-Wilson			0,249		
Bajo	159 (87,8)	34 (94,4)		1	
Alto	22 (12,2)	2 (5,6)		0,43	0,10-1,89
REGICOR			0,448		
Bajo	161 (98,2)	31 (100,0)			
Alto	3 (1,8)	0 (0,0)		-	
DORICA			0,331		
Bajo	156 (92,9)	35 (97,2)		1	
Alto	12 (7,1)	1 (2,8)		0,37	0,05-2,95
SCORE			0,190		
Bajo	134 (94,4)	29 (100,0)			
Alto	8 (5,6)	0 (0,0)		-	

LES: Lupus eritematoso sistémico; CLASI: *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo); IMC: Índice de masa corporal; ICC: Índice cintura-cadera; CV: Cardiovascular; OR: *Odds ratio* univariante; IC: Intervalo de confianza

El análisis multivariado de regresión logística se realizó ajustado por grupos de variables: demográficas (Modelo I), de la enfermedad (Modelo II), del tratamiento (Modelo III), de comorbilidad (Modelo IV) y analíticos serológicos y de actividad (Modelo V) (Tabla 41). Las variables que resultaron significativas para predecir LES de forma independiente fueron: el sexo mujer, el subtipo LECA, las lesiones inespecíficas, el usar tratamiento sistémico, el IMC, el consumo de alcohol (g/día), el ser fumador al diagnóstico de LE y los AAN. El sexo mujer, el subtipo LECA, las lesiones inespecíficas, el uso de tratamiento sistémico y los AAN fueron variables predictoras positivas para la presencia de LES, dentro de su grupo de variables. Por el contrario, a medida que aumentan las variables de comorbilidad, el IMC, el consumo de alcohol en g/día y el ser fumador al diagnóstico de LE, el riesgo de que el paciente presente LES disminuye. Las otras variables que habían resultado asociadas en el análisis univariado, como eran la edad al diagnóstico de LE, la edad a la entrevista, el tiempo de evolución del LE, el uso de fotoprotección, los anti-RNP, los anti-histonas, el C3, el C4, la leucopenia o linfopenia y la proteinuria, no resultaron tener significancia estadística de forma independiente en el análisis multivariado por grupos de variables.

Al realizar el modelo multivariado con el conjunto de variables demográficas, de enfermedad, de comorbilidad y analíticas que resultaron relacionadas de forma significativa en los modelos anteriores, añadiendo aquellas con significado clínico, y eliminando el uso de tratamiento sistémico, que si bien está relacionada con el LES, es una consecuencia y no una causa, se observó que las variables que tienen asociación significativa con LES fueron el IMC (OR : 0,76; 95%IC: 0,60-0,96; $p=0,023$), los ANA (OR: 10,58; 95% IC: 1,65-67,80; $p=0,013$) y los anti-RNP (OR: 32,84; 95%IC: 1,16-928,28; $p=0,41$). Los pacientes con ANA y anti-RNP positivos, incrementan la probabilidad de tener LES en más de 10 y 32 veces, respectivamente. Por el contrario, a medida que el IMC aumenta, la probabilidad de tener LES disminuye. No resultaron variables predictoras de LES, de forma significativa e independiente, la edad al diagnóstico, el sexo, el subtipo de LEC, las lesiones inespecíficas, el consumo de alcohol y el ser fumador al diagnóstico de LE (Tabla 42).

Tabla 41. Modelos multivariado de regresión logística ajustado por las diferentes variables demográficas, de la enfermedad, de tratamiento, de comorbilidad y de análisis serológicos y de actividad para predecir LES

	Modelo I OR ajustado (95% IC); p	Modelo II OR ajustado (95% IC); p	Modelo III OR ajustado (95% IC); p	Modelo IV OR ajustado (95% IC); p	Modelo V OR ajustado (95% IC); p
Variables demográficas					
Edad al diagnóstico (años)	0,55 (0,22-1,35); 0,193				
Edad a la entrevista (años)	1,75 (0,714-4,31); 0,220				
Tiempo de evolución (años)	0,61 (0,25-1,50); 0,280				
Sexo mujer	3,49 (1,28-9,51); 0,014				
Variables de la enfermedad					
Subtipo de LEC					
LECA		69,73 (9,94-489,16); <0,001			
LECS		4,01 (0,74-22,39); 0,105			
LECC		4,30 (0,37-19,73); 0,061			
LECI		1			
Lesiones inespecíficas		6,45 (2,80-14,85); <0,001			
Variables de tratamiento					
Fotoprotección			2,00 (0,63-6,318); 0,239		
Tratamiento sistémico			10,20 (3,75-27,71); <0,001		
Variables de comorbilidad					
IMC				0,82 (0,75-0,90); 0,003	
Consumo alcohol (g/día)				0,94(0,89-0,99); 0,029	
Fumador al diagnóstico de LE				0,31 (0,15-0,65); 0,011	
Variables analíticas					
AAN					12,75 (2,37-68,58); 0,003
Anti- RNP					4,33 (0,60-31,52); 0,148
Anti- Histona					3,27 (0,46-23,14); 0,236
C3 disminuido					1,68 (0,42-6,82); 0,465
C4 disminuido					1,42 (0,37-5,41); 0,610
Leucopenia/Linfopenia					2,25 (0,53-9,66); 0,274
Proteinuria					128724806,6 (0,00-); 0,999
R² Cox y Snell	0,124	0,267	0,148	0,152	0,416

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; **LES:** Lupus eritematoso sistémico; **LECA:** Lupus eritematoso cutáneo agudo; **LECS:** Lupus eritematoso cutáneo subagudo; **LECC:** Lupus eritematoso cutáneo crónico; **LECI:** Lupus eritematoso cutáneo intermitente; **IMC:** Índice de masa corporal; **C:** Complemento; **OR ajustado:** Odds ratio multivariante; **IC:** Intervalo de confianza

Tabla 42. Modelo multivariado de regresión logística global con las variables asociadas a la presencia de LES

	B	p	OR ajustado	95% IC
Variabes demográficas				
Edad al diagnóstico	-0,03	0,384	0,98	0,92-1,03
Sexo mujer	-0,48	0,611	0,62	0,10-3,99
Variabes de la enfermedad				
Subtipo de LEC				
LECA	0,40	0,828	1,49	0,04-55,02
LECS	-1,45	0,367	0,24	0,01-5,44
LECC	-0,55	0,697	0,58	0,036-9,29
LECI	1	0,568	1	
Lesiones inespecíficas	0,38	0,622	1,46	0,32-6,59
Variabes de comorbilidad				
IMC	-0,28	0,023	0,76	0,60-0,96
Consumo alcohol (g/día)	-0,04	0,474	0,96	0,86-1,07
Fumador al diagnóstico de LE	-1,31	0,130	0,27	0,05-1,47
Variabes analíticas				
AAN	2,36	0,013	10,58	1,65-67,80
Anti-RNP	3,49	0,041	32,84	1,16-928,28
R² Cox y Snell	0,506			

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LES: Lupus eritematoso sistémico; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente, IMC: Índice de masa corporal; AAN: Anticuerpos antinucleares; OR ajustado: Odds ratio multivariante; IC: Intervalo de confianza

6.7. VARIABLES ASOCIADAS A LA ACTIVIDAD Y SECUELAS DE LA ENFERMEDAD

6.7.1. VARIABLES ASOCIADAS AL CLASI ACTIVIDAD

Para medir la asociación del CLASI actividad con otras variables, utilizamos el CLASI actividad como variable dicotómica categorizado en actividad por debajo de la mediana (2,0) y actividad igual o por encima de la mediana (2,0) seguido de análisis de regresión logística; y como variable cuantitativa con análisis de regresión lineal múltiple.

6.7.1.1. CLASI ACTIVIDAD COMO VARIABLE DICOTÓMICA

En el análisis univariado se encontraron asociadas a una mayor actividad del LEC: el ser fumador al diagnóstico de LE, el ser fumador activo, el anti-ADNds y el C3. Los factores de riesgo asociados a una mayor actividad fueron ser fumador al diagnóstico (OR: 2,17; 95% IC: 1,31-3,59; $p=0,002$) y ser fumador activo (OR: 2,62; 95% IC:1,58-4,34; $p<0,001$). Mientras que la presencia de ENAs positivo (OR: 0,43; 95% IC:0,22-0,84; $p=0,013$), anti ADNds positivo (OR:0,19; 95% IC:0,05-0,81; $p=0,009$) y C3 bajo (OR: 0,41; 95% IC:0,21-0,81; $p=0,009$), se relacionaron con una menor actividad. Dentro de los subgrupos de LEC, rozando la significancia estadística del OR, encontramos que el LECC se correlaciona con una mayor actividad de la enfermedad cutánea (OR: 1,67; 95% IC: 0,93-2,99; $p=0,033$) y el LECA con una menor actividad (OR: 0,47; 0,17-1,31; $p=0,003$) (Tablas 43-46)

Con las otras variables demográficas, de enfermedad, de tratamiento, de comorbilidad y analíticas señaladas en las tablas 43, 44, 45 y 46, no se objetivó asociación significativa con la actividad de la enfermedad.

Tabla 43. Variables demográficas y de la enfermedad asociadas a la actividad del LEC. Análisis univariado

Variables	Actividad		p	OR	95 % IC
	< mediana Media ± DT	≥ mediana Media ± DT			
Edad al diagnóstico (años)	40,8 ± 15,2	43,4 ± 15,9	0,185	1,01	1,00-1,03
Edad a la entrevista (años)	48,2 ± 14,0	48,7 ± 14,8	0,76	1,00	0,99-1,02
Tiempo de evolución (años)	7,3 ± 7,2	5,3 ± 5,9	0,102	0,95	0,92-1,00
Sexo	n (%)	n (%)	p		
Hombre	33 (30,0)	44 (29,3)	0,907	1	
Mujer	77 (70,0)	106 (70,7)		1,03	0,60-1,77
LES			0,100		
No	86 (78,2)	129 (86,0)		1	
Si	24 (21,8)	21 (14,0)		0,58	0,31-1,11
Subtipo de LEC			0,033		
LECA	13 (11,8)	7 (4,7)		0,47	0,17-1,31
LECS	18 (16,4)	19 (12,7)		0,92	0,42-2,03
LECC	44 (40,0)	84 (56,0)		1,67	0,93-2,99
LECI	35 (31,8)	40 (26,7)		1	
Lesiones inespecíficas			0,120		
No	74 (67,3)	114 (76,0)		1	
Si	36 (32,7)	36 (24,0)		0,65	0,38-1,12

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LES: Lupus eritematoso sistémico; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente; OR: Odds ratio univariante; IC: Intervalo de confianza

Tabla 44. Variables de tratamiento asociadas a la actividad del LEC. Análisis univariado

	Actividad		p	OR	95%IC
	< mediana n (%)	≥ mediana n (%)			
Recibe tratamiento			0,094		
No	7 (6,4)	19 (12,7)		1	
Sí	103 (93,6)	131 (87,3)		0,47	0,19-1,16
Recibe tratamiento sistémico			0,799		
No	56 (50,9)	79 (52,7)		1	
Sí	54 (49,1)	71 (47,3)		0,93	0,57-1,53
Recibe fotoprotección			0,089		
No	24 (21,8)	47 (31,3)		1	
Sí	86 (78,2)	103 (68,7)		0,61	0,35-1,08
Recibe tratamiento tópico			0,894		
No	22 (20,0)	29 (19,3)		1	
Sí	88 (80,0)	121 (80,7)		1,04	0,56-1,94
Antimaláricos (Número)			0,937		
0	58 (52,7)	82 (54,7)		1	
1	39 (35,5)	50 (33,3)		0,91	0,53-1,55
2	13 (11,8)	18 (12,0)		0,98	0,45-2,16
Antimaláricos			0,757		
No	58 (52,7)	82 (54,7)		1	
Si	52 (47,3)	68 (45,3)		0,93	0,57-1,52
Número de antimaláricos	Media ± DT	Media ± DT	p		
	0,5 ± 0,5	0,5 ± 0,5	0,758	0,96	0,68-1,37

OR: Odds ratio univariante; IC: Intervalo de confianza

Tabla 45. Variables de comorbilidad asociadas a la actividad del LEC. Análisis univariado

	Actividad		p	OR	95%IC
	< mediana Media ± DT	≥ mediana Media ± DT			
IMC	26,1 ± 4,7	26,4 ± 4,7	0,65	1,01	0,96-1,07
ICC	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,535	2,75	0,11-66,28
Consumo alcohol (gs/día)	9,2 ± 13,8	8,9 ± 15,5	0,879	1,00	0,98-1,02
Hábito tabáquico (paq/año)	24,3 ± 22,4	25,3 ± 23,4	0,777	1,00	0,99-1,02
Índice de Charlson	0,62 ± 0,9	0,5 ± 0,9	0,175	0,83	0,63-1,09
Charlson ajustado	1,3 ± 1,6	1,2 ± 1,6	0,451	0,94	0,81-1,10
	n (%)	n (%)	p		
IMC (categorías)			0,632		
Peso bajo	2 (1,9)	2 (1,4)		1	
Peso normal	48 (44,9)	55 (37,7)		1,15	0,16-8,45
Sobrepeso	35 (32,7)	58 (39,7)		1,66	0,22-12,30
Obesidad	22 (20,6)	31 (21,2)		1,41	0,18-10,78
IMC (categorías)			0,221		
IMC < 25	50 (46,7)	57 (39,0)		1	
IMC ≥ 25	57 (53,3)	89 (61,0)		1,37	0,83-2,27
Riesgo por consumo de alcohol			0,732		
Bajo	99 (90,0)	133 (88,7)		1	
Alto/Perjudicial	11 (10,0)	17 (11,3)		1,15	0,52-2,57
Fumador al dx			0,002		
No	58 (52,7)	51 (34,0)		1	
Si	52 (47,3)	99 (66,0)		2,17	1,31-3,59
Fumador activo			<0,001		
No	67 (60,9)	56 (37,3)		1	
Si	43 (39,1)	94 (62,7)		2,62	1,58-4,34
Test de Fagerstrom			0,394		
Baja	30 (69,8)	61 (64,9)		1	
Moderada	6 (14,0)	22 (23,4)		1,80	0,66-4,92
Alta	7 (16,3)	11 (11,7)		0,77	0,27-2,19
Síndrome metabólico			0,480		
No	76 (69,7)	97 (65,)		1	
Si	33 (30,3)	51 (34,5)		1,21	0,71-2,06
Riesgo CV Framingham-Wilson			0,947		
Bajo	100 (90,9)	136 (90,7)		1	
Alto	10 (9,1)	14 (9,3)		1,03	0,44-2,41
REGICOR			0,075		
Bajo	107 (97,3)	150 (100,0)		-	
Alto	3 (2,7)	0 (0,0)			
DORICA			0,773		
Bajo	104 (94,5)	143 (95,3)		1	
Alto	6 (5,5)	7 (4,7)		0,85	0,28-2,60
SCORE			1,00		
Bajo	107 (97,3)	145 (96,7)		1	
Alto	3 (2,7)	5 (3,3)		1,23	0,29-5,26

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; **IMC**: Índice de masa corporal; **ICC**: Índice cintura-cadera; **CV**: Cardiovascular; **OR**: Odds ratio univariante; **IC**: Intervalo de confianza

Tabla 46. Variables analíticas (serológicas y de actividad) asociadas a la actividad del LEC. Análisis univariado

	Actividad		p	OR	95%IC
	< mediana n (%)	≥ mediana n (%)			
AAN			0,384		
Negativo	76 (69,1)	111 (74,0)			
Positivo	34 (30,9)	39 (26,0)		0,79	0,46-1,35
ENAs			0,013		
Negativo	29 (48,3)	63 (68,5)		1	
Positivo	31 (51,7)	29 (31,5)		0,43	0,22-0,84
Anti Ro/SSA			0,092		
Negativo	18 (46,2)	29 (64,4)		1	
Positivo	21 (53,8)	16 (35,6)		0,47	0,20-1,14
Anti La/SSB			0,685		
Negativo	29 (76,3)	36 (80,0)		1	
Positivo	9 (23,7)	9 (20,0)		0,81	0,28-2,29
Anti-Sm			0,373		
Negativo	30 (78,9)	38 (86,4)		1	
Positivo	8 (21,1)	6 (13,6)		0,59	0,19-1,89
Anti- RNP			0,177		
Negativo	33 (86,8)	33 (75,0)		1	
Positivo	5 (13,2)	11 (25,0)		2,20	0,69-7,03
Anti- Histona			0,360		
Negativo	31 (83,8)	34 (75,6)		1	
Positivo	6 (16,2)	11 (24,4)		1,67	0,55-5,06
Anti-Cardiolipina (IgM, IgG)			0,865		
Negativo	24 (82,8)	27 (84,4)		1	
Positivo	5 (17,2)	5 (15,6)		0,89	0,23-3,45
Anticoagulante lúpico			0,878		
Negativo	24 (82,8)	26 (81,3)		1	
Positivo	5 (17,2)	6 (18,8)		1,11	0,30-4,11
β2-Glicoproteína 1			0,490		
Negativo	3 (100,0)	6 (85,7)		-	
Positivo	0 (0,0)	1 (14,3)			
Anti-ADNds			0,009		
Negativo	41 (82,0)	73 (96,1)		1	
Positivo	9 (18,0)	3 (3,9)		0,19	0,05-0,73
C3			0,009		
Normal	72 (74,2)	119 (87,5)		1	
Disminuido	25 (25,8)	17 (12,5)		0,41	0,21-0,81
C4			0,594		
Normal	69 (71,9)	102 (75,0)		1	
Disminuido	27 (28,1)	34 (25,0)		0,85	0,47-1,54
VSG			0,755		
Normal	62 (59,6)	85 (61,6)		1	
Aumentado	42 (40,4)	53 (38,4)		0,92	0,55-1,55
PCR			0,275		
Normal	84 (92,3)	107 (87,7)		1	
Aumentado	7 (7,7)	15 (12,3)		1,68	0,66-4,31
Leucopenia/Linfopenia			0,748		
No	94 (85,5)	126 (84,0)		1	
Si	16 (14,5)	24 (16,0)		1,12	0,56-2,22
Proteinuria			0,703		
No	103 (97,2)	141 (97,9)		1	
Si	3 (2,8)	3 (2,1)		0,73	0,15-3,69

CLASI: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo); **AAN**: Anticuerpos antinucleares; **ENAs**: Anticuerpos extraíbles del núcleo; **Ig**: Inmunoglobulina; **C**: Complemento; **VSG**: Velocidad de sedimentación globular; **PCR**: Proteína C reactiva; **OR**: Odds ratio univariante; **IC**: Intervalo de confianza

En el análisis multivariado, con los modelos de regresión logística ajustados por los grupos de variables significativas del análisis univariado y las de relevancia clínica (Modelos I-IV), solo el ser fumador activo (OR: 2,61; 95% IC: 1,58-4,34; $p < 0,001$) resultó variable predictora positiva de la actividad; mientras el descenso de C3 resultó variable protectora de la actividad cutánea (OR: 0,29; 95% IC: 0,1-0,86; $p = 0,026$). Las otras variables como la edad a la entrevista, el sexo, los subtipos de LEC, los ENAs y el anti-ADNs no presentaron asociación independiente y significativa, con la actividad del LEC (Tablas 47).

Tabla 47. Modelos de regresión logística multivariado ajustado por las diferentes variables demográficas, de la enfermedad, de comorbilidad, de análisis serológicos y de actividad para predecir la actividad del LEC

	Modelo I OR ajustado (95% IC); p	Modelo II OR ajustado (95% IC); p	Modelo III OR ajustado (95% IC); p	Modelo IV OR ajustado (95% IC); p
Variabes demográficas				
Edad a la entrevista (años)	1,03 (0,60-1,77); 0,904			
Sexo mujer	1,00 (0,99-1,02); 0,760			
Variabes de la enfermedad				
Subtipo de LEC				
LECA		0,47 (0,17-1,31); 0,150		
LECS		0,92 (0,42-2,03); 0,84		
LECC		1,67 (0,93-2,99); 0,084		
LECI		1		
Variabes de comorbilidad				
Fumador activo			2,61 (1,58-4,34); <0,001	
Variabes analíticas				
Anti ENAs				1,3 (0,37-2,88); 0,960
Anti-ADNs				0,41 (0,08-2,00); 0,269
Disminución C3				0,29 (0,1-0,86); 0,026
R² Cox y Snell	0,000	0,033	0,053	0,109

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LES: Lupus eritematoso sistémico; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente; ENA: antígeno extraíble del núcleo; ADN: ácido desoxirribonucleico; C3: Complemento 3; **OR ajustado**: Odds ratio multivariante; **IC**: Intervalo de confianza

Cuando se realiza el análisis multivariado de regresión logística con el global de variables demográficas, de la enfermedad, de comorbilidad y analíticas que resultaron significativas en los modelos anteriores, y aquellas con relevancia clínica, solo el subtipo LECC y el ser fumador activo resultaron asociadas de forma significativa e independiente a la actividad en el LEC. Así, el tener el subtipo LECC aumenta la actividad del CLASI en casi el doble en comparación al LECl, mientras que ser fumador activo aumenta en más de 3 veces la probabilidad de una mayor actividad cutánea (Tabla 48).

Tabla 48. Modelo multivariado de regresión logística global teniendo en cuenta las variables asociadas a la actividad del LEC

	B	p	OR ajustado	95% IC
Variables demográficas				
Edad a la entrevista	0,01	0,699	1,00	0,98-1,03
Sexo mujer	0,25	0,444	1,28	0,68-2,43
Variables de la enfermedad				
Subtipo de LEC				
LECA	-0,10	0,868	0,90	0,27-2,99
LECS	0,20	0,661	1,22	0,50-3,01
LECC	0,68	0,044	1,98	1,02-3,84
LECl	1	0,145	1	
Variables de comorbilidad				
Fumador activo	1,11	<0,001	3,04	1,68-5,51
Variables analíticas				
C3 bajo	-0,68	0,085	0,51	0,23-1,10
R² Cox y Snell	0,106			

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LES: Lupus eritematoso sistémico; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECl: Lupus eritematoso cutáneo intermitente; OR ajustado: Odds ratio multivariante; IC: Intervalo de confianza

6.7.1.2. CLASI ACTIVIDAD COMO VARIABLE CUANTITATIVA

Las variables que se asociaron al CLASI actividad cuantitativo fueron ser fumador al diagnóstico, ser fumador activo, haber recibido tratamiento y el PCR aumentado. Aumentaban el CLASI actividad el haber sido fumador al diagnóstico de LE ($4,0 \pm 5,3$ vs. $1,2 \pm 3,4$; $p=0,006$); el ser fumador activo ($4,2 \pm 5,4$) vs. los que nunca habían fumado ($2,6 \pm 3,5$) o eran ex-fumadores ≥ 6 meses ($1,9 \pm 2,8$) ($p=0,001$); y valores de PCR aumentado ($6,0 \pm 6,6$ vs $3,3 \pm 5,0$, $p=0,041$). Por el contrario, el haber recibido tratamiento, disminuía la actividad cutánea en comparación con los que nunca habían recibido tratamiento ($3,2 \pm 4,5$ vs $5,0 \pm 5,6$; $p=0,043$). Para los subtipos de LEC, las diferencias observadas rozaron la significancia estadística ($p=0,064$), resultando una media de CLASI actividad más alta en los subtipos LECS ($3,9 \pm 7,4$) y LECC ($3,9 \pm 4,3$), seguida por el LECI ($2,7 \pm 3,6$) y menor en el LECA ($2,1 \pm 3,1$). No se encontró asociación significativa entre el CLASI actividad cuantitativo y las variables sexo, LES, lesiones inespecíficas, IMC, riesgo por consumo de alcohol, dependencia a la nicotina, síndrome metabólico, haber recibido fotoprotección, tratamiento tópico o sistémico tratadas por separado, y otros marcadores de actividad analíticos (anti-ADNds, C3, C4, VSG, leucopenia o linfopenia y proteinuria) (Tablas 49 y 50).

Tabla 49. Variables demográficas, de enfermedad, de comorbilidad y de tratamiento asociadas al CLASI actividad y secuelas cuantitativo

Variable	CLASI Actividad Media ± DT; n	p	CLASI Secuelas Media ± DT; n	p
Sexo		0,994		0,890
Hombre	3,4 ± 4,4; 77		1,7 ± 1,7; 77	
Mujer	3,4 ± 4,8; 183		1,7 ± 3,3; 183	
LES		0,550		0,502
No	3,5 ± 4,9; 215		1,7 ± 3,3; 215	
Si	2,9 ± 3,4; 45		1,7 ± 3,0; 45	
Subtipo de LEC		0,064		<0,001
LECA	2,1 ± 3,1; 20		0,9 ± 3,2; 20	
LECS	3,9 ± 7,4; 37		0,7 ± 1,7; 37	
LECC	3,9 ± 4,3; 128		3,0 ± 3,9; 128	
LECI	2,7 ± 3,6; 75		0,1 ± 0,5; 75	
Lesiones inespecíficas		0,189		0,133
No	3,5 ± 4,3; 188		1,5 ± 3,2; 188	
Si	3,2 ± 5,6; 72		2,0 ± 3,4; 72	
CLASI actividad categorizado	-			0,001
< mediana (2,0)	-		1,2 ± 2,7; 110	
≥ mediana (2,0)	-		2,0 ± 3,6; 150	
IMC (categorías)		0,634		0,731
Peso bajo	4,8 ± 7,5; 4		0,3 ± 0,5; 4	
Peso normal	3,1 ± 4,9; 103		1,9 ± 3,6; 103	
Sobrepeso	3,5 ± 4,1; 93		1,5 ± 3,0; 93	
Obesidad	3,8 ± 4,8; 53		1,3 ± 2,9; 53	
IMC (categorías)		0,193		0,442
IMC < 25	3,2 ± 5,0; 107		1,8 ± 3,5; 107	
IMC ≥ 25	3,6 ± 4,4; 146		1,5 ± 3,0; 146	
Riesgo por consumo alcohol		0,588		0,275
Bajo	3,4 ± 4,6; 232		1,7 ± 3,2; 232	
Alto	4,3 ± 5,1; 24		1,5 ± 3,5; 24	
Perjudicial	2,3 ± 3,3; 4		4,3 ± 3,5; 4	
Fumador al Dx de LE		0,006		0,029
No	1,2 ± 3,4; 109		1,2 ± 2,6; 109	
Si	4,0 ± 5,3; 151		2,0 ± 3,6; 151	
Fumador activo		0,001		0,793
No	2,6 ± 3,5; 123		1,6 ± 3,2; 123	
Si	4,2 ± 5,4; 137		1,7 ± 3,3; 137	
Exfumador	1,9 ± 2,8; 45		2,3 ± 4,1; 45	
Test de Fagerström		0,336		0,417
Baja	4,1 ± 5,9; 91		1,7 ± 3,4; 91	
Moderada	4,2 ± 3,5; 28		1,6 ± 3,7; 28	
Alta	4,6 ± 5,3; 18		1,8 ± 2,7; 18	
Síndrome metabólico		0,733		<0,001
No	3,5 ± 4,4; 140		0,7 ± 1,9; 140	
Si	3,4 ± 4,9; 120		2,8 ± 4,1; 120	
Recibió tratamiento		0,043		0,033
No	5,0 ± 5,6; 26		0,4 ± 1,4; 26	
Si	3,2 ± 4,5; 234		1,8 ± 3,4; 234	
Recibió fotoprotección		0,114		0,160
No	4,0 ± 4,7; 71		1,2 ± 2,6; 71	
Si	3,2 ± 4,6; 189		1,9 ± 3,5; 189	
Recibió tratamiento tópico		0,645		0,036
No	3,7 ± 4,7; 51		0,7 ± 1,7; 51	
Si	3,4 ± 4,7; 209		1,9 ± 3,5; 209	
Recibió tratamiento sistémico		0,646		<0,001
No	3,5 ± 4,4; 135		0,8 ± 1,9; 135	
Si	3,3 ± 4,9; 125		2,7 ± 4,0; 125	

CLASI: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo); LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LES: Lupus eritematoso sistémico; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente; IMC: Índice de masa corporal; Dx de LE: Diagnóstico de lupus eritematoso, DT: Desviación típica; p: Probabilidad H0

Tabla 50. Variables analíticas de actividad asociadas al CLASI actividad y secuelas cuantitativos

Variable	CLASI Actividad Media ± DT; n	p	CLASI Secuelas Media ± DT; n	p
Anti-ADNs		0,100		0,241
Negativo	4,5 ± 6,0; 114		1,8 ± 3,3; 114	
Positivo	1,6 ± 1,6; 12		1,4 ± 4,1; 12	
C3		0,101		0,909
Normal	3,8 ± 5,0; 191		1,8 ± 3,4; 191	
Disminuido	2,8 ± 3,9; 42		1,6 ± 3,1; 42	
C4		0,559		0,719
Normal	3,6 ± 5,0; 171		1,7 ± 3,2; 171	
Disminuido	3,7 ± 4,2; 61		2,0 ± 3,5; 61	
VSG		0,596		0,955
Normal	3,3 ± 5,0; 147		1,6 ± 3,0; 147	
Aumentado	3,6 ± 4,3; 95		2,0 ± 3,8; 95	
PCR		0,041		0,196
Normal	3,3 ± 4,7; 191		1,8 ± 3,4; 191	
Aumentado	6,0 ± 6,6; 22		1,5 ± 3,5; 22	
Leucopenia/Linfopenia		0,298		0,638
No	3,3 ± 4,6; 220		1,7 ± 3,3; 220	
Si	4,1 ± 5,2; 40		1,5 ± 2,8; 40	
Proteinuria		0,903		0,095
No	3,5 ± 4,8; 244		1,7 ± 3,3; 244	
Si	2,0 ± 1,1; 6		0,0 ± 0,0; 6	

CLASI: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo); **DT:** Desviación típica; **p:** Probabilidad H0; **C:** Complemento; **VSG:** Velocidad de sedimentación globular; **PCR:** Proteína C reactiva

En el análisis de regresión lineal múltiple, las variables que se relacionaron con la actividad, medida por el CLASI actividad cuantitativo, de forma significativa e independiente, fueron ser fumador activo y la PCR aumentada. Así, el ser fumador activo y tener un valor de PCR aumentado, se asociaban con un aumento en la actividad de la enfermedad (Tabla 51).

Tabla 51. Análisis de regresión lineal múltiple para el CLASI actividad

	B	Error típico	Beta	t	p	95% IC para B	
						Límite inferior	Límite superior
(Constante)	2,68	1,42		1,89	0,061	-0,12	5,49
Edad al Dx de LE	0,01	0,02	0,03	0,47	0,472	-0,03	0,05
Sexo	0,00	0,76	0,00	0,00	1,000	-1,51	1,51
Fumador activo	2,05	0,69	0,21	2,96	0,003	0,69	3,42
Subtipo LEC	-0,24	0,21	-0,08	-1,14	0,257	-0,65	0,17
PCR	2,56	1,09	0,16	2,34	0,020	0,40	4,71

Dx LE: Diagnóstico de lupus eritematoso; **CLASI:** *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo); **LEC:** Lupus eritematoso cutáneo; **PCR:** Proteína C reactiva.

6.7.2. VARIABLES ASOCIADAS AL CLASI SECUELAS

El CLASI secuelas cuantitativo se asoció de forma significativa con el subtipo de LEC, el ser fumador al diagnóstico de LE, el CLASI actividad (categorizado), el síndrome metabólico, el haber recibido tratamiento, la terapia tópica y la sistémica. En la distribución por subtipos de LEC, el CLASI secuelas fue mayor en los pacientes con LECC ($3,0 \pm 3,9$), que en el resto de subtipos ($p < 0,001$). Ser fumador al diagnóstico de LE, comparado con los que no lo eran, aumentó el CLASI secuelas ($2,0 \pm 3,6$ vs $1,2 \pm 2,6$; $p = 0,029$). Los pacientes con un CLASI actividad categorizado \geq mediana (2,0) tenían un CLASI secuelas mayor ($2,0 \pm 3,6$ vs. $1,2 \pm 2,7$; $p = 0,001$). La presencia de síndrome metabólico se asoció con un mayor CLASI secuelas en comparación con los que no lo tenían ($2,8 \pm 4,1$ Vs $0,7 \pm 1,9$, $p < 0,001$). Cuando se contrastaba con los que nunca habían recibido tratamiento, el CLASI secuelas se vio incrementado en los pacientes que recibieron tratamiento de cualquier tipo ($1,8 \pm 3,4$ vs. $0,4 \pm 1,4$, $p = 0,033$), y, de forma individualizada, en los que recibieron tratamiento tópico ($1,9 \pm 3,5$ vs $0,7 \pm 1,7$, $p = 0,036$) o sistémico ($2,7 \pm 4,0$ vs $0,8 \pm 1,9$, $p < 0,001$). No resultaron variables asociadas al CLASI secuelas, el sexo, la presencia de LES, las lesiones inespecíficas, el IMC categorizado, el riesgo por consumo de alcohol, el ser fumador activo, la dependencia a la nicotina, el haber recibido fotoprotección y con ninguno de los parámetros analíticos de actividad (Tablas 49 y 50).

En el análisis de regresión lineal múltiple, el CLASI secuelas solo presentó asociación significativa e independiente con el CLASI actividad; así a medida que aumenta el CLASI actividad, el CLASI secuelas también se incrementa (Tabla 52). Las otras variables, como la edad al diagnóstico de LE, el sexo, el ser fumador al diagnóstico de LE, el consumo de tabaco (paquetes/año), la PCR aumentada, el índice de riesgo CV Framingham-Wilson y los tratamientos, tópico y sistémico, no tuvieron asociación significativa e independiente con el CLASI secuelas, en el modelo multivariado.

Tabla 52. Análisis de regresión lineal múltiple para el CLASI secuelas

	B	Error típico	Beta	t	p	95% IC	
						Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-1,52	1,932		-0,789	0,432	-5,350	2,302
Edad.al Dx.LE	0,01	,034	0,042	0,406	0,685	-0,053	0,081
Sexo	0,52	0,730	0,068	0,709	0,480	-0,928	1,963
Fumador al Dx de LE	0,93	0,789	0,101	1,178	0,241	-0,633	2,492
Subtipo LEC	-0,32	0,200	-0,150	-1,604	0,111	-0,717	0,075
PCR	-1,57	1,021	-0,127	-1,534	0,128	-3,588	0,456
CLASI actividad	0,14	0,059	0,191	2,274	0,025	0,017	0,252
Consumo de tabaco (paquetes/año)	0,02	0,014	0,101	1,051	0,295	-0,013	0,043
RCV_Framingham_Wilson	7,03	4,125	0,184	1,704	0,091	-1,141	15,196
Tratamiento sistémico	1,16	0,713	0,161	1,622	0,107	-0,255	2,569
Tratamiento tópico	1,15	0,861	0,114	1,331	0,186	-0,559	2,852

Dx LE: Diagnóstico de lupus eritematoso; CLASI: *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo); LEC: Lupus eritematoso cutáneo; PCR: Proteína C reactiva.

6.7.3. COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DEL CLASI ACTIVIDAD Y CLASI SECUELAS

Se cuantifico el grado de asociación lineal entre las variables CLASI actividad y CLASI secuelas, entre si y con otras variables cuantitativas (Tabla 53).

El CLASI actividad presentó una asociación lineal positiva, estadísticamente significativa, con el impacto en la calidad de vida, es decir que a medida que aumenta el valor del CLASI actividad, también lo hacen las secuelas y empeora la calidad de vida. La relación con el consumo de alcohol (g/día) resultó significativa, pero en sentido inverso, a mayor consumo de alcohol menor CLASI actividad. No se encontró asociación significativa con la edad al diagnóstico de LE o al momento de la entrevista, el IMC, el ICC, el consumo de tabaco paq/año y los índices de RCV.

El CLASI secuelas se correlacionó de forma positiva y significativa con las variables cuantitativas: edad al momento del diagnóstico de LE, CLASI actividad, consumo de tabaco en paquetes/año y con todos los índices de riesgo cardiovascular calculados en el estudio. No se encontró asociación significativa con la edad al momento de la entrevista, el IMC, el ICC y el consumo de alcohol en gr/día.

Tabla 53. Correlación rho de Spearman del CLASI actividad y CLASI secuelas con las diferentes variables continuas

Variable	CLASI Actividad r (p); n	CLASI Secuelas r (p); n
Edad al Dx LE	0,033 (0,599); 260	0,126 (0,043); 260
Edad a la entrevista	-0,041 (0,513); 260	0,126 (0,043); 260
IMC	0,036 (0,571); 253	-0,036 (0,572); 253
ICC	0,041 (0,520); 253	0,080 (0,207); 253
CLASI actividad	1,000	0,147 (0,018); 260
CLASI secuelas	-	1,000
DLQI	0,305 (<0,001); 260	0,277 (<0,001); 260
Consumo alcohol (gs/día)	-0,036 (<0,001); 260	-0,002 (0,969); 260
Consumo tabaco (paq/año)	-0,005 (0,943); 182	0,183 (0,014); 182
Riesgo CV		
Framingham-Wilson	0,021 (0,758); 217	0,172 (0,011); 217
REGICOR	0,045 (0,529); 195	0,163 (0,023); 195
DORICA	-0,025 (0,721); 204	0,190 (0,006); 204
SCORE	0,031 (0,684); 171	0,171 (0,025); 171

CLASI: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo); Dx de LE: Diagnóstico de lupus eritematoso; IMC: Índice de masa corporal; ICC: Índice cintura-cadera; DLQI: Índice de calidad de vida en dermatología; CV: Cardiovascular; r: Coeficiente de Spearman Rho; n: número de casos; p: nivel de significancia estadística

6.8. VARIABLES ASOCIADAS AL SÍNDROME METABÓLICO

Las variables que resultaron predictoras, de forma significativa, en el análisis univariado para el SM fueron: la edad, tanto al diagnóstico de LE, como al momento de la entrevista, el Charlson ajustado a la edad, el IMC, de forma esperable el ICC, los índices de RCV Framingham-Wilson y DORICA, la hiperuricemia, el anticoagulante lúpico, la disminución de C4, la VSG aumentada y la leucopenia o linfopenia. Aumentan el riesgo de SM, la edad al diagnóstico de LE, la edad al momento de la entrevista, el IMC, el Charlson ajustado por la edad, la hiperuricemia, los índices de RCV Framingham-Wilson y DORICA, el anticoagulante lúpico y el aumento de la VSG. Por otro lado, se encontró que las variables que resultaron protectoras del SM fueron la presencia de lesiones inespecíficas, el C4 bajo y la leucopenia o linfopenia. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el SM y el sexo, el LES, los subtipos de LEC; la actividad y las secuelas de la enfermedad, el tratamiento recibido para LE, los hábitos tabáquicos o alcohólicos y los siguientes parámetros analíticos serológicos (AAN, ENAs o sus fracciones, anticardiolipinas y β 2-glicoproteína 1) y de actividad (anti-ADNds, C3, PCR y proteinuria) (Tablas 54, 55 y 56).

Tabla 54. Variables demográficas y de comorbilidad asociadas al síndrome metabólico. Análisis de regresión logística univariante

	Síndrome metabólico		p	OR	95% IC
	No	Sí			
Variables demográficas	Media ± DT	Media ± DT			
-Edad Dx de LE	39,3 ±14,5	48,6 ± 16,3	<0,001	1,04	1,02-1,06
-Edad a la entrevista	45,4 ±13,2	55,0 ± 14,6	<0,001	1,05	1,03-1,07
	n (%)	n (%)	p		
-Sexo			0,411		
Hombre	49 (63,6)	28 (36,4)		1	
Mujer	124 (68,9)	56 (31,1)		1,27	0,72-2,22
Variables de comorbilidad	Media ± DT	Media ± DT			
-IMC	25,1 ± 4,3	28,9 ± 4,5	<0,001	1,20	1,12-1,28
-Consumo de tabaco en paquetes año	23,3 ± 20,5	29,2 ± 27,7	0,114	1,01	1,00-1,02
-Consumo alcohol (gs/día)	10,0 ± 16,7	7,2 ± 9,9	0,156	0,98	0,96-1,01
-Índice de Charlson	0,5 ± 0,9	0,6 ± 1,0	0,114	1,23	0,93-1,64
-Charlson ajustado	0,9 ± 1,4	1,9 ± 1,8	<0,001	1,46	1,23-1,73
	n (%)	n (%)			
-IMC (categorías)			<0,001		
Peso bajo	4 (2,3)	0 (0,0)		-	
Peso normal	85 (49,7)	18 (22,0)		-	
Sobrepeso	58 (33,9)	35 (42,7)		-	
Obesidad	24 (14,0)	29 (35,4)		-	
-IMC (categorías)			<0,001		
IMC < 25	89 (52,0)	18 (22,0)		1	
IMC ≥ 25	82 (48,0)	64 (78,0)		3,86	2,11-7,05
-Riesgo por alcohol			0,358		
Bajo	152 (87,9)	77 (91,7)		1	
Alto/Perjudicial	21 (12,1)	7 (8,3)		0,66	0,27-1,62
-Fumador activo			0,514		
No	79 (45,7)	42 (50,0)		1	
Si	94 (54,3)	42 (50,0)		0,84	0,50-1,42
-Test de Fagerström			0,810		
Baja	63 (67,0)	27 (64,3)		1	
Moderada	18 (19,1)	10 (23,8)		0,77	0,34-1,76
Alta	13 (13,8)	5 (11,9)		0,76	0,25-2,40
Niveles de ácido úrico			<0,001		
Normal	156 (71,6)	62 (28,0)			
...Alto	7 (28,4)	18 (72,0)		6,47	2,58-16,26
-Riesgo CV Framingham- Wilson			0,018		
Bajo	162 (93,6)	71 (84,5)		1	
Alto	11 (6,4)	13 (15,5)		2,07	1,15-6,31
REGICOR			0,034		
Bajo	173 (100,0)	81 (96,4)			
Alto	0 (0,0)	3 (3,6)		-	
DORICA			0,023		
Bajo	168 (97,1)	76 (90,5)		1	
Alto	5 (2,9)	8 (9,5)		3,54	1,12-11,17
SCORE			1,000		
Bajo	167 (96,5)	82 (97,6)		1	
Alto	6 (3,5)	2 (2,4)		0,68	0,13-3,44

Dx de LE: Diagnóstico de LE; IMC: Índice de masa corporal; CV: Cardiovascular; OR: Odds ratio univariante; IC: Intervalo de confianza

Tabla 55. Variables de la enfermedad y tratamiento asociadas al síndrome metabólico. Análisis de regresión logística univariante.

	Síndrome metabólico		p	OR	95 %IC
	No Media ± DT	Sí Media ± DT			
CLASI actividad	3,7 ± 5,1	2,8 ± 3,5	0,172	0,96	0,89-1,02
CLASI secuelas	1,6 ± 3,2	1,7 ± 3,2	0,792	1,01	0,93-1,10
Antimaláricos	0,5 ± 0,5	0,5 ± 0,5	0,518	1,05	0,72-1,52
	n (%)	n (%)	p		
LES			0,122		
No	139 (80,3)	74 (88,1)		1	
Sí	34 (19,7)	10 (11,9)		0,55	0,26-1,18
Subtipo de LEC			0,335		
LECA	16 (9,2)	4 (4,8)		0,52	0,16-1,73
LECS	21 (12,1)	16 (19,0)		1,59	0,70-3,58
LECC	86 (49,7)	40 (47,6)		0,97	0,52-1,79
LECI	50 (28,9)	24 (28,6)		1	
L. inespecíficas			0,003		
No	116 (67,1)	71 (84,5)		1	
Sí	57 (32,9)	13 (15,5)		0,37	0,19-0,73
Actividad					
No	50 (28,9)	25 (29,8)		1	
Sí	123 (71,1)	59 (70,2)		0,96	0,54-1,70
Secuelas			0,880		
No	119 (68,8)	57 (67,9)		1	
Sí	54 (31,2)	27 (32,1)		1,04	0,60-1,83
Tratamiento			0,271		
No	20 (11,6)	6 (7,1)		1	
Sí	153 (88,4)	78 (92,9)		1,70	0,66-4,40
Fotoprotección			0,122		
No	53 (30,6)	18 (21,4)		1	
Sí	120 (69,4)	66 (78,6)		1,62	0,88-2,99
Tratamiento tópico			0,119		
No	39 (22,5)	12 (14,3)		1	
Sí	134 (77,5)	72 (85,7)		1,75	0,86-3,54
Tratamiento sistémico			0,632		
No	92 (53,2)	42 (50,0)		1	
Sí	81 (46,8)	42 (50,0)		1,14	0,67-1,91
Antimaláricos			0,516		
No	96 (55,5)	43 (51,2)		1	
Sí	77 (44,5)	41 (48,8)		1,19	0,71-2,00
Nº Antimaláricos			0,593		
0	96 (55,5)	43 (51,2)		1	
1	55 (31,8)	32 (38,1)		1,30	0,74-2,29
2	22 (12,7)	9 (10,7)		0,91	0,39-2,15

CLASI: *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo); LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente; L: Lesiones; OR: *Odds ratio* univariante; IC: Intervalo de confianza

Tabla 56. Variables analíticas asociadas al síndrome metabólico. Análisis de regresión logística univariante

	Síndrome metabólico		p	OR	95 % IC
	No Media ± DT	Sí Media ± DT			
AAN			0,650		
Negativo ≤1/160	123 (71,1)	62 (73,8)		1	
Positivo >1/160	50 (28,9)	22 (26,2)		0,87	0,49-1,57
ENAs			0,743		
Negativo	67 (61,5)	24 (58,5)		1	
Positivo	42 (38,5)	17 (41,5)		1,13	0,54-2,35
Anti Ro/SSA			0,655		
Negativo	34 (57,6)	12 (52,2)		1	
Positivo	25 (42,4)	11 (47,8)		1,25	0,47-3,28
Anti La/SSB			0,917		
Negativo	46 (79,3)	18 (78,3)		1	
Positivo	12 (20,7)	5 (21,7)		1,07	0,33-3,46
Anti-Sm			0,505		
Negativo	46 (80,7)	20 (87,0)		1	
Positivo	11 (19,3)	3 (13,0)		0,63	0,16-2,49
Anti- RNP			0,138		
Negativo	48 (84,2)	16 (69,6)		1	
Positivo	9 (15,8)	7 (30,4)		2,33	0,75-7,28
Anti- Histona			0,679		
Negativo	45 (77,6)	18 (81,8)		1	
Positivo	13 (22,4)	4 (18,2)		0,77	0,22-2,68
Anti-Cardiolipina (IgM, IgG)			0,386		
Negativo	41 (85,4)	9 (75,0)		1	
Positivo	7 (14,6)	3 (25,0)		1,95	0,42-9,04
Anticoagulante lúpico			0,020		
Negativo	42 (87,5)	7 (58,3)		1	
Positivo	6 (12,5)	5 (41,7)		5,00	1,20-20,92
β2-Glicoproteína 1			0,197		
Negativo	6 (100,0)	3 (75,0)		-	
Positivo	0 (0,0)	1 (25,0)			
Anti-ADNds			0,321		
Negativo	78 (88,6)	34(94,4)		1	
Positivo	10 (11,4)	2 (5,6)		0,46	0,10-2,21
C3			0,062		
Normal	120 (78,4)	69 (88,5)		1	
Disminuido	33 (21,6)	9 (11,5)		0,47	0,21-1,05
C4			0,044		
Normal	106 (69,7)	64 (82,1)		1	
Disminuido	46 (30,3)	14 (17,9)		0,50	0,26-0,99
VSG			0,011		
Normal	105 (66,5)	40 (49,4)		1	
Aumentado	53 (33,5)	41 (50,6)		2,03	1,18-3,51
PCR			0,637		
Normal	126 (89,4)	64 (91,4)		1	
Aumentado	15 (10,6)	6 (8,6)		0,79	0,29-2,13
Leucopenia/Linfopenia			0,042		
No	142 (82,1)	77 (91,7)		1	
Si	31 (17,9)	7 (8,3)		0,42	0,18-0,99
Proteinuria			1,000		
No	161 (97,6)	80 (97,6)		1	
Si	4 (2,4)	2 (2,4)		1,01	0,18-5,61

CLASI: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo); **AAN:** Anticuerpos antinucleares; **ENAs:** Anticuerpos extraíbles del núcleo; **Ig:** Inmunoglobulina; **C:** Complemento; **VSG:** Velocidad de sedimentación globular; **PCR:** Proteína C reactiva; **OR:** Odds ratio univariante; **IC:** Intervalo de confianza

En el análisis multivariado, utilizando modelos ajustados por grupos de variables, resultaron asociados con el SM la edad a la entrevista (demográficas); las lesiones inespecíficas (enfermedad); el IMC, el Charlson ajustado a la edad y la hiperuricemia (comorbilidad); y el anticoagulante lúpico (analíticas). La edad a la entrevista, el IMC, el Charlson ajustado a la edad, la hiperuricemia y el anticoagulante lúpico fueron variables predictoras positivas del SM; mientras que las lesiones inespecíficas resultaron protectoras de SM (Tabla 57). No se encontró asociación independiente para la edad al diagnóstico de LE, el sexo, el riesgo coronario alto en el índice DORICA, el C3 bajo, la VSG aumentada y la leucopenia o linfopenia, cuando se ajustaba por grupos de variables.

Tabla 57. Modelos de regresión logística multivariante ajustado por las diferentes variables demográficas, de la enfermedad, de comorbilidad, de análisis serológicos y de actividad para predecir el síndrome metabólico

	Modelo I OR ajustado (95% IC); p	Modelo II OR ajustado (95% IC); p	Modelo III OR ajustado (95% IC); p	Modelo IV OR ajustado (95% IC); p
Variables demográficas				
Edad al Dx de LE	0,99 (0,95-1,03); 0,649			
Edad a la entrevista (años)	1,06 (1,01-1,11); 0,013			
Sexo mujer	0,77 (0,42-1,41); 0,400			
Variables de la enfermedad				
Lesiones inespecíficas		0,37 (0,19-0,73); 0,004		
Variables de comorbilidad				
IMC			1,21 (1,11-1,32); <0,001	
Charlson ajustado			1,44 (1,06-1,97); 0,021	
DORICA Riesgo alto			1,58 (0,40-6,21); 0,513	
Ácido úrico alto			4,09 (1,28-13,08); 0,018	
Variables analíticas				
Anticoagulante lúpico				5,22 (1,06-25,67); 0,042
Disminución C4				0,71 (0,14-3,68); 0,679
VSG aumentada				3,01 (0,74-12,61); 0,121
Leucopenia/Linfopenia				0,49 (0,071-3,36); 0,466
R² Cox y Snell	0,099	0,036	0,214	0,140

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LES: Lupus eritematoso sistémico; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente; IMC: Índice de masa corporal; OR ajustado: Odds ratio multivariante; IC: Intervalo de confianza

En el modelo multivariado global, realizado con las variables significativas resultantes de los modelos previos ajustados por variables, y aquellas con relevancia clínica, se encontró asociación significativa e independiente para el SM con el IMC y el anticoagulante lúpico (Tabla 58). No hubo asociación para la edad a la entrevista, el sexo, las lesiones inespecíficas, el índice de Charlson y la hiperuricemia. Esta última, al carecer de significancia estadística, decidimos eliminarla del modelo para valorar exactamente como es el comportamiento del resto de las variables, no apreciándose cambios significativos en el mismo, por lo que no lo mostramos.

Tabla 58. Modelo multivariado de regresión logística global teniendo en cuenta todas las variables asociadas al síndrome metabólico

	B	p	OR ajustado	95% IC
Variables demográficas				
Edad a la entrevista (años)	0,04	0,314	1,04	0,96-1,13
Sexo mujer	0,87	0,595	2,39	0,09-58,82
Variables de la enfermedad				
Lesiones inespecíficas	-0,64	0,519	0,53	0,08-3,69
Variables de comorbilidad				
IMC	0,35	0,007	1,43	1,10-1,84
Índice de Charlson	0,30	0,663	1,34	0,36-5,08
Hiperuricemia	22,24	1,000	-	-
Variables analíticas				
Anticoagulante lúpico	2,28	0,041	9,78	1,09-87,45
R² Cox y Snell	0,342			

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; **LES:** Lupus eritematoso sistémico; **LECA:** Lupus eritematoso cutáneo agudo; **LECS:** Lupus eritematoso cutáneo subagudo; **LECC:** Lupus eritematoso cutáneo crónico; **LECI:** Lupus eritematoso cutáneo intermitente; **CLASI:** *Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index* (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo) **OR:** Odds ratio univariante; **OR ajustado:** Odds ratio multivariante; **IC:** Intervalo de confianza

6.9. VARIABLES ASOCIADAS AL RIESGO CARDIOVASCULAR

Para realizar la asociación con el riesgo cardiovascular se seleccionó el índice DORICA, por ser la de mayor área bajo la curva ROC y el que mejor se ajusta a la población de nuestra área geográfica.

En el análisis univariado, resultaron asociadas al riesgo cardiovascular alto de forma significativa, las variables demográficas edad a la entrevista, tiempo de evolución y sexo; las de comorbilidad, IMC (media y categorizado), consumo de tabaco (paquetes/año), consumo de alcohol (gr/día), riesgo por consumo de alcohol categorizado, fumador activo, IC crudo y ajustado a la edad y SM; y las de enfermedad, CLASI secuelas. Aumento en la edad a la entrevista, mayor tiempo de evolución del LE, aumento en el IMC (media y categorizado), ser fumador activo, mayor consumo de tabaco (paquetes/año), mayor consumo de alcohol (g/día), riesgo de consumo de alcohol alto/perjudicial, mayor índice de Charlson (crudo y ajustado por edad), presencia de SM y aumento en el CLASI secuelas se asociaron de forma significativa con un riesgo coronario alto en el DORICA. Por el contrario, el sexo mujer resultó un factor protector para el riesgo coronario alto. No se encontró asociación con la dependencia a la nicotina (Test de Fagerström), la hiperuricemia, el CLASI actividad, el LES, los subtipos de LEC, las lesiones inespecíficas, la fotoprotección, el tratamiento tópico o sistémico, las variables analíticas serológicas y de actividad de la enfermedad (Tablas 59, 60 y 61).

En el análisis multivariado, realizados los modelos matemáticos por grupos de variables, resultaron asociadas al índice de RCV: Modelo I (demográficas), la edad a la entrevista, el tiempo de evolución y el sexo; en el Modelo II (de enfermedad), el CLASI secuelas; y el Modelo III (de comorbilidad), el IMC, el riesgo por consumo de alcohol alto/perjudicial y el índice de Charlson. Con excepción del sexo mujer, que fue variable protectora del RCV, el resto de las variables resultaron factores de riesgo para la enfermedad coronaria (Tabla 62).

Analizadas en conjunto todas las variables que resultaron con asociación significativa en los modelos precedentes, resultaron asociadas de forma significativa e independiente, la edad a la entrevista, el tiempo de evolución, el sexo y el ser fumador activo. La única variable protectora del riesgo coronario fue ser mujer (OR: 0,1; 95% IC: 0,00-0,42; $p=0,014$), con 10 veces menos riesgo que los hombres, mientras el aumento en la edad a la entrevista (OR: 1,49; 95% IC: 1,15-

1,94; p=0,003), un mayor tiempo de evolución (OR: 1,40; 95% IC: 1,11-1,76; p=0,004), y el ser fumador activo (OR: 147,18; 95% IC: 2,48-8730,03; p=0,017) aumentaban de forma significativa e independiente el riesgo alto en el índice DORICA (Tabla 63).

Tabla 59. Variables demográficas y de comorbilidad asociadas al índice de riesgo cardiovascular DORICA. Análisis univariado

	DORICA		p	OR	95% IC
	Bajo	Alto			
Variables demográficas	Media ± DT	Media ± DT			
-Edad a la entrevista	44,71 ± 9,80	58,39 ± 1,54	<0,001	1,23	1,11-1,36
-Tiempo de evolución	6,24 ± 6,15	10,51 ± 8,23	0,019	1,09	1,01-1,18
	n(%)	n(%)	p		
-Sexo			0,036	0,312	0,10-0,97
Hombre	51 (87,9)	7 (12,1)			
Mujer	140 (73,3)	6 (4,1)			
Variables de comorbilidad	Media ± DT	Media ± DT			
-IMC	25,69 ± 4,40	29,69 ± 4,44	0,003	1,17	1,04-1,31
-Consumo de tabaco en paquetes año	21,15 ± 17,24	63,25 ± 37,30	<0,001	1,06	1,03-1,09
-Consumo alcohol (gs/día)	9,73 ± 13,60	27,50 ± 38,88	<0,001	1,04	1,01-1,06
-Índice de Charlson	0,37 ± 0,80	0,92 ± 1,17	0,031	1,73	1,061-2,83
-Charlson ajustado	0,69 ± 1,07	2,33 ± 1,61	<0,001	2,42	1,56-3,77
	n(%)	n(%)	p		
-IMC (categorías)			0,013		
IMC < 25	49 (98,0)	1 (2,0)			
IMC ≥ 25	57 (83,8)	11 (16,2)		9,45	1,17-75,88
-Riesgo por alcohol			0,003		
Bajo	171 (95,5)	8 (4,5)			
Alto/Perjudicial	20 (80,0)	5 (20,0)		5,34	1,59-17,91
-Fumador activo			0,016		
No	79 (98,8)	1 (1,2)			
Sí	112 (90,3)	12 (9,7)		8,46	1,08-66,43
-Test de Fagerström			0,109		
Baja	69 (90,8)	7 (9,2)			
Moderada	24 (96,0)	1 (4,0)			
Alta	13 (76,5)	4 (23,5)		-	
Niveles de ácido úrico			0,356		
Normal	97 (90,7)	10 (9,3)			
...Alto	9 (81,8)	2 (18,2)		2,16	0,41-11,39
-Síndrome metabólico			0,005		
...No	77 (95,1)	4 (4,9)			
Sí	29 (78,4)	8 (21,6)		5,31	1,49-18,98

OR: Odds ratio univariante; IC: Intervalo de confianza; Dx de LE: Diagnóstico de LE; IMC: Índice de masa corporal; CV: Cardiovascular

Tabla 60 Variables de la enfermedad y tratamiento asociadas al riesgo cardiovascular DORICA. Análisis univariado

	DORICA		p	OR	95 %IC
	Bajo Media ± DT	Alto Media ± DT			
CLASI actividad	3,84 ± 5,30	3,08 ± 2,88	0,627	0,97	0,84-1,12
CLASI secuelas	1,55 ± 3,13	4,23 ± 4,81	0,005	1,18	1,04-1,33
	n(%)	n(%)	p		
LES			0,241		
No	95 (88,8)	12 (11,2)			
Si	11 (100,0)	0 (0,0)		-	-
Subtipo de LEC			0,850		
LECA	5 (100,0)	0 (0,0)			
LECS	11 (91,7)	1 (8,3)			
LECC	54 (90,0)	6 (10,0)			
LECI	36 (87,8)	5 (12,2)		-	
L. inespecíficas			0,502		
No	79 (88,8)	10 (11,2)			
Si	27 (93,1)	2 (6,9)		0,59	0,12-2,84
Actividad			0,202		
No	19 (82,6)	4 (17,4)			
Sí	87 (91,6)	8 (8,4)		0,437	0,12-1,60
Secuelas			0,071		
No	77 (93,9)	5 (6,1)			
Sí	29 (80,6)	7 (19,4)		2,74	0,88-8,52
Fotoprotección			0,809		
No	30 (90,9)	3 (9,1)			
Sí	76 (89,4)	9 (10,6)		1,18	0,30-4,68
Tratamiento tópico			0,366		
No	16 (100,0)	0 (0,0)			
Sí	90 (88,2)	12 (11,8)		-	
Tratamiento sistémico			0,709		
No	59 (90,8)	6 (9,2)			
Sí	47 (88,7)	6 (11,3)		1,26	0,38-4,15
Antimaláricos			0,662		
No	60 (90,9)	6 (9,1)			
Si	46 (88,5)	6 (11,5)		1,30	0,40-4,31

CLASI: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo); **LEC:** Lupus eritematoso cutáneo; **LECA:** Lupus eritematoso cutáneo agudo; **LECS:** Lupus eritematoso cutáneo subagudo; **LECC:** Lupus eritematoso cutáneo crónico; **LECI:** Lupus eritematoso cutáneo intermitente; **L:** Lesiones; **OR:** Odds ratio univariante; **IC:** Intervalo de confianza

Tabla 61. Variables analíticas asociadas al riesgo cardiovascular DORICA. Análisis univariado

	DORICA		p	OR	95 % IC
	Bajo n(%)	Alto n(%)			
AAN			0,521		
Negativo ≤1/160	137 (92,6)	11(7,4)			
Positivo >1/160	54 (96,4)	2 (3,6)		0,461	0,10-2,15
ENAs			0,155		
Negativo	72 (93,5)	5 (6,5)			
Positivo	48 (100,0)	0 (0,0)		-	
Anti Ro/SSA			1,000		
Negativo	34 (97,1)	1 (2,9)			
Positivo	31 (100,0)	0 (0,0)		-	
Anti La/SSB			1,000		
Negativo	50 (98,0)	1 (2,0)			
Positivo	14 (100,0)	0 (0,0)		-	
Anti-Sm			1,000		
Negativo	50 (98,0)	1 (2,0)			
Positivo	13 (100,0)	0 (0,0)		-	
Anti- RNP			1,000		
Negativo	50 (98,0)	1 (2,0)			
Positivo	13 (100,0)	0 (0,0)		-	
Anti- histona			1,000		
Negativo	47 (97,9)	1 (2,1)			
Positivo	15 (1000)	0 (0,0)		-	
Anti-cardiolipina (IgM, IgG)			0,339		
Negativo	43 (97,7)	1 (2,3)			
Positivo	9 (90,0)	1 (10,0)		4,78	0,27-83,71
Anticoagulante lúpico			0,339		
Negativo	43 (97,7)	1 (2,3)			
Positivo	9 (90,0)	1 (10,0)		4,78	0,27-83,71
β2-Glicoproteína 1			-		
Negativo	8 (100,0)	0 (0,0)			
Positivo	1 100,0)	0 (0,0)		-	
Anti-ADNds			1,000		
Negativo	90 (92,8)	7 (7,2)			
Positivo	9 (100,0)	0 (0,0)		-	
C3					
Normal	142 (92,2)	12 (7,8)	0,471		
Disminuido	32 (97,0)	1 (3,0)		0,37	0,05-2,95
C4			0,194		
Normal	129 (91,5)	12 (8,5)			
Disminuido	44 (97,8)	1 (2,2)		0,24	0,03-1,93
VSG			0,454		
Normal	113 (94,2)	7 (5,8)			
Aumentado	63 (91,3)	6 (8,7)		1,54	0,50-4,77
PCR			0,606		
Normal	138 (92,6)	11 (7,4)			
Aumentado	17 (100,0)	0 (0,0)		-	
Leucopenia/Linfopenia			0,224		
No	164 (92,7)	13 (7,3)			
Si	27 (100,0)	0 (0,0)		-	
Proteinuria			1,000		
No	176 (93,1)	13 (6,9)			
Si	6 (100,0)	0(0,0)		-	

AAN: Anticuerpos antinucleares; **ENAs:** Anticuerpos extraíbles del núcleo; **Ig:** Inmunoglobulina; **C:** Complemento; **VSG:** Velocidad de sedimentación globular; **PCR:** Proteína C reactiva; **OR:** Odds ratio univariante; **IC:** Intervalo de confianza

Tabla 62. Modelos de regresión logística multivariante ajustado por las diferentes variables demográficas, de la enfermedad, de comorbilidad, de análisis serológicos y de actividad para predecir el riesgo cardiovascular

	Modelo I OR ajustado (95% IC); p	Modelo II OR ajustado (95% IC); p	Modelo III OR ajustado (95% IC); p
Variables demográficas			
Edad a la entrevista (años)	1,29 (1,13-1,47); <0,001		
Tiempo de evolución (años)	1,16 (1,03-1,30); 0,012		
Sexo mujer	0,07 (0,01-0,39); 0,002		
Variables de la enfermedad			
CLASI Secuelas		1,29 (1,13-1,47); 0,001	
Variables de comorbilidad			
IMC			1,19 (1,03-1,38); 0,020
Riesgo por alcohol			
Bajo			1
Alto/Perjudicial			10,17 (2,13-48,50); 0,004
Fumador activo			6,52 (0,76-56;41); 0,088
Índice de Charlson			2,30 (1,19-4,43); 0,013
Síndrome metabólico			2,83 (0,67-11,96); 0,157
R² Cox y Snell	0,185	0,028	0,135

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LES: Lupus eritematoso sistémico; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente; IMC: índice de masa corporal; OR ajustado: Odds ratio multivariante; IC: Intervalo de confianza

Tabla 63. Modelo multivariado de regresión logística global teniendo en cuenta las variables asociadas al riesgo cardiovascular DORICA

	B	p	OR ajustado	95% IC
VARIABLES DEMOGRÁFICAS				
Edad a la entrevista (años)	0,40	0,003	1,49	1,15-1,94
Tiempo de evolución (años)	0,33	0,004	1,40	1,11-1,76
Sexo mujer	-4,25	0,014	0,1	0,00-0,420
VARIABLES DE LA ENFERMEDAD				
CLASI Secuelas	0,09	0,500	1,10	0,84-1,44
VARIABLES DE COMORBILIDAD				
IMC	-0,02	0,902	0,99	0,77-1,26
Riesgo por consumo de alcohol				
Alto/Perjudicial	0,83	0,497	2,30	0,21-25,35
Fumador activo	4,99	0,017	147,18	2,48-8730,03
Índice de Charlson	0,56	0,381	1,74	0,50-6,04
Síndrome metabólico	2,21	0,105	9,13	0,63-132,13
R² Cox y Snell	0,283			

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LES: Lupus eritematoso sistémico; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente; CLASI: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo) OR: Odds ratio univariante; OR ajustado: Odds ratio multivariante; IC: Intervalo de confianza

6.10. VARIABLES ASOCIADAS A LA CALIDAD DE VIDA

En el análisis univariado y el modelo de regresión logística realizado para predecir el impacto en la calidad de vida, se consideró "sin impacto" cuando el DLQI tomaba valores 0 y 1, y "con impacto" cuando era >1.

Se observó asociación significativa entre el DLQI y el sexo, el test de Fagerström, el CLASI actividad, el CLASI secuelas, el LES, los subtipos de LEC, las lesiones inespecíficas, el uso de fotoprotección, el tratamiento sistémico de forma global, los antimaláricos y los AAN (Tablas 64, 65 y 66). Ser mujer supuso 2,5 veces más probabilidad de tener impacto en la calidad de vida. Los pacientes con LES presentaron más de 3 veces probabilidad de tener peor calidad de vida, que los que solo tenían lesiones cutáneas. Con respecto a los subtipos de LEC, el LECA tuvo riesgo sobre el impacto en la calidad de vida 4 veces mayor con respecto al LECA, y más del doble para LECS y LECC. Las lesiones inespecíficas también se asociaron a mayor riesgo de impacto en la calidad de vida. Haber recibido tratamiento sistémico, o fotoprotección tenía mayor riesgo de elevar el impacto sobre la calidad de vida; hecho que también se observó con el uso de antimaláricos. Tanto el CLASI actividad y el CLASI secuelas, cuantitativo y categorizado, fueron factores de riesgo que aumentaron en más del doble la probabilidad de impacto en la calidad de vida de forma significativa. Dentro de las variables de comorbilidad, solo la dependencia alta a la nicotina en el test de Fagerström categorizado, tuvo una asociación significativa, multiplicando 8 veces el riesgo de impacto sobre la calidad de vida, sobre los que tenían una dependencia baja o moderada. Dentro de las analíticas, los AAN fueron los únicos que presentaron de forma significativa impacto en la calidad de vida, llegando a aumentar la probabilidad en casi 3 veces cuando eran positivos. Las otras variables analizadas como la edad al diagnóstico o al momento de la entrevista, el tiempo de evolución de la enfermedad, el IMC, el ICC, el consumo de alcohol (g/día o categorizado en riesgos), el IC, crudo y ajustado por edad, el SM, los índices de RCV, el uso de tratamiento tópico, los ENAs y sus fracciones, los anticardiolipinas, el anticoagulante lúpico, la β 2GP1 y todos los parámetros analíticos de actividad, no resultaron factores de riesgo significativos para la calidad de vida.

Tabla 64: Variables demográficas y de comorbilidad asociadas al impacto en la calidad de vida. Análisis de regresión logística univariante

	Impacto en la calidad de vida		p	OR	95 % IC
	Sin impacto (0-1)	Con impacto (2-30)			
Variables demográficas	Media ± DT	Media ± DT			
-Edad al diagnóstico	43,6 ± 16,5	41,7 ± 15,2	0,372	0,99	0,98-1,01
-Edad a la entrevista	49,0 ± 15,4	48,3 ± 13,9	0,693	1,00	0,98-1,01
Tiempo de evolución LE	5,40 ± 6,51	6,52 ± 6,49	0,924	1,03	0,99-1,07
	n (%)	n (%)	p		
-Sexo			0,001		
Hombre	37 (43,0)	40 (23,0)		1	
Mujer	49 (57,0)	134 (77,0)		2,53	1,45-4,40
Variables de comorbilidad	Media ± DT	Media ± DT	p		
-IMC	26,9 ± 4,5	26,0 ± 4,8	0,178	0,96	0,91-1,02
-ICC	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1	0,221	0,12	0,00-3,56
-Consumo de tabaco (paquetes/año)	24,7 ± 22,9	25,1 ± 23,1	0,920	1,00	0,99-1,01
-Consumo alcohol (gr/día)	11,2 ± 15,9	7,9 ± 14,1	0,091	0,99	0,97-1,00
-Charlson	0,5 ± 0,9	0,6 ± 0,9	0,492	1,11	0,82-1,51
-Charlson ajustado	1,3 ± 1,8	1,2 ± 1,5	0,757	0,98	0,83-1,14
	n (%)	n (%)	p		
-IMC (categorías)			0,266		
IMC < 25	31 (37,3)	76 (44,7)		1	
IMC ≥ 25	52 (62,7)	94 (55,3)		0,74	0,43-1,26
-Riesgo por alcohol			0,992		
Bajo	75 (87,2)	157 (90,2)		1	
Alto	11 (12,8)	17 (9,8)		0,74	0,33-1,65
-Fumador activo			0,728		
No	42 (48,8)	81 (46,6)		1	
Si	44 (51,2)	93 (53,4)		1,10	0,65-1,84
-Test de Fagerström			0,024		
Baja	31 (70,5)	60 (64,5)		1	
Moderada	12 (27,3)	16 (17,2)		0,69	0,290-1,64
Alta	1 (2,3)	17 (18,3)		8,78	1,12-69,11
-Síndrome metabólico			0,079		
No	51 (60,0)	122 (70,9)		1	
Si	34 (40,0)	50 (29,1)		0,62	0,36-1,06
-Riesgo CV					
-Framingham			0,348		
Bajo	76 (88,4)	160 (92,0)		1	
Alto	10 (11,6)	14 (8,0)		0,67	0,28-1,57
-REGICOR			1,000		
Bajo	85 (98,8)	172 (98,9)		1	
Alto	1 (1,2)	2 (1,1)		0,99	0,09-11,05
-DORICA			1,000		
Bajo	82 (95,3)	165 (94,8)		1	
Alto	4 (4,7)	9 (5,2)		1,12	0,33-3,74
-SCORE			1,000		
Bajo	84 (97,7)	168 (96,6)		1	
Alto	2 (2,3)	6 (3,4)		1,50	0,30-7,59

OR: Odds ratio univariante; IC: Intervalo de confianza; LE: Lupus eritematoso; IMC: Índice de masa corporal; CV: Cardiovascular

Tabla 65: Variables de la enfermedad y tratamiento asociadas al impacto en la calidad de vida (DLQI). Análisis de regresión logística univariante.

	Impacto en la calidad de vida		p	OR	95 % IC
	Sin impacto (0-1) Media ± DT	Con impacto (2-30) Media ± DT			
CLASI actividad	1,9 ± 3,2	4,2 ± 5,1	<0,001	1,21	1,09-1,33
CLASI secuelas	0,7 ± 1,9	2,2 ± 3,7	0,001	1,21	1,07-1,37
	n (%)	n (%)	p		
LES			0,006		
No	79 (91,9)	136 (78,2)		1	
Si	7 (8,1)	38 (21,8)		3,15	1,34-7,40
Subtipo de LEC			0,002		
LECA	4 (4,7)	16 (9,2)		4,11	1,26-13,44
LECS	10 (11,6)	27 (15,5)		2,77	1,18-6,52
LECC	34 (39,5)	94 (54,0)		2,84	1,56-5,17
LECI	38 (44,2)	37 (21,3)		1	
L. inespecíficas			0,009		
No	71 (82,6)	117 (67,2)		1	
Si	15 (17,4)	57 (32,8)		2,31	1,22-4,38
CLASI actividad (categorizado)			0,001		
No	37 (43,0)	39 (22,4)		1	
Sí	49 (57,0)	135 (77,6)		2,61	1,50-4,56
CLASI secuelas (categorizado)			0,008		
No	68 (79,1)	109 (62,6)		1	
Sí	18 (20,9)	65 (37,4)		2,25	1,23-4,12
Tratamiento			0,053		
No	13 (15,1)	13 (7,5)		1	
Sí	73 (84,9)	161 (92,5)		2,21	0,97-5,00
Tratamiento fotoprotector			0,012		
No	32 (37,2)	39 (22,4)		1	
Sí	54 (62,8)	135 (77,6)		2,05	1,17-3,61
Tratamiento tópico			0,170		
No	21 (24,4)	30 (17,2)		1	
Sí	65 (75,6)	144 (82,8)		1,55	0,83-2,91
Tratamiento sistémico			<0,001		
No	58 (67,4)	77 (44,3)		1	
Sí	28 (32,6)	97 (77,6)		2,61	1,52-4,48
Antimaláricos			<0,001		
No	60 (69,8)	80 (46,0)		1	
Si	26 (30,2)	94 (54,0)		2,71	1,57-4,69

CLASI: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo); LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente

Tabla 66. Variables analíticas asociadas al impacto en la calidad de vida (DLQI). Análisis de regresión logística univariante

	Impacto en la calidad de vida		p	OR	95 % IC
	Sin impacto (0-1) n (%)	Con impacto (2-30) n (%)			
AAN			0,001		
Negativo ≤1/160	73 (84,9)	114 (65,5)			
Positivo >1/160	13 (15,1)	60 (34,5)		2,96	1,52-5,76
ENAs			0,210		
Negativo	25 (69,4)	67 (57,8)			
Positivo	11 (30,6)	49 (42,2)		1,66	0,75-3,70
Anti Ro/SSA			0,969		
Negativo	10 (55,6)	37 (56,1)			
Positivo	8 (44,4)	29 (43,9)		0,98	0,34-2,80
Anti La/SSB			0,650		
Negativo	14 (82,4)	51 (22,7)			
Positivo	3 (17,6)	15 (22,7)		1,37	0,35-5,42
Anti-Sm			0,200		
Negativo	15 (93,8)	53 (80,3)			
Positivo	1 (6,2)	13 (19,7)		3,68	0,45-30,44
Anti- RNP			0,136		
Negativo	15 (93,8)	51 (77,3)			
Positivo	1 (6,2)	15 (22,7)		4,41	0,54-36,19
Anti- Histona			0,365		
Negativo	14 (87,5)	51 (77,3)			
Positivo	2 (12,5)	15 (22,7)		2,06	0,42-10,09
Anti-Cardiolipina (IgM, IgG)			0,808		
Negativo	12 (85,7)	39 (83,0)			
Positivo	2 (20,0)	8 (17,0)		1,23	0,23-6,60
Anticoagulante lúpico			0,243		
Negativo	10 (71,4)	40 (85,1)			
Positivo	4 (28,6)	7 (14,9)		0,44	0,11-1,79
β2-Glicoproteína 1			0,292		
Negativo	5 (100,0)	4 (80,0)			
Positivo	0 (0,0)	1 (20,0)		-	-
Anti-ADNds			0,169		
Negativo	30 (96,8)	84 (88,4)			
Positivo	1 (3,2)	11 (11,6)		3,93	0,49-31,74
C3			0,112		
Normal	65 (87,8)	126 (79,2)			
Disminuido	9 (12,2)	33 (20,8)		1,89	0,85-4,19
C4			0,641		
Normal	56 (75,7)	115 (72,8)			
Disminuido	18 (24,3)	43 (27,2)		1,16	0,62-2,20
VSG			0,577		
Normal	46 (58,2)	101 (62,0)			
Aumentado	33 (41,8)	62 (38,0)		0,86	0,50-1,48
PCR			0,157		
Normal	63 (94,0)	128 (87,7)			
Aumentado	4 (6,0)	18 (12,3)		2,22	0,72-6,82
Leucopenia/Linfopenia			0,122		
No	77 (89,5)	143 (82,2)			
Si	9 (10,5)	31 (17,8)		1,86	0,84-4,10
Proteinuria			0,080		
No	83 (100,0)	161 (96,4)			
Si	0 (0,0)	6 (3,6)		-	-

CLASI: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo); **AAN:** Anticuerpos antinucleares; **ENAs:** Anticuerpos extraíbles del núcleo; **Ig:** Inmunoglobulina; **C:** Complemento; **VSG:** Velocidad de sedimentación globular; **PCR:** Proteína C reactiva.

En el estudio multivariado por agrupación de variables, las que resultaron con asociación significativa e independiente, fueron para la demográficas, el sexo mujer; para las de enfermedad, el CLASI actividad, el CLASI secuelas y el haber usado tratamiento sistémico; para las de comorbilidad, el test de Fagerström categorizado alto, y dentro de las analíticas, los AAN. El ser mujer, el CLASI actividad, el CLASI secuelas, el uso de tratamiento sistémico, el test de Fagerström con dependencia a la nicotina alta y los AAN positivos eran predictivos de un mayor impacto en la calidad de vida. No afectó la calidad de vida, la edad a la entrevista, la presencia de LES, los subtipos de LEC, las lesiones inespecíficas, el uso de fotoprotección y un test de Fagerström con dependencia baja o moderada (Tabla 67).

Cuando se analizaban de forma global las variables que resultaron de significancia estadística en los modelos previos, solo el ser mujer (OR: 3,17; 95% IC: 1,24-8,11; $p=0,016$), el CLASI actividad (OR: 1,21; 95% IC: 1,02-1,44; $p=0,031$) y el test de Fagerström con dependencia alta (OR: 10,30; 95% IC: 1,19-88,95; $p=0,034$) resultaron ser predictivos de una peor calidad de vida, de forma significativa e independiente. No fue de significancia estadística en el modelo multivariado final, la edad a la entrevista, el LES, el subtipo de LEC, las lesiones inespecíficas, el CLASI secuelas, el uso de fotoprotección o de tratamiento sistémico, la dependencia baja o moderada en el test de Fagerström y los AAN positivos (Tabla 68).

Tabla 67. Modelos de regresión logística multivariante ajustado por las diferentes variables demográficas, de la enfermedad, de tratamiento, de comorbilidad y de análisis serológicos y de actividad para predecir impacto en la calidad de vida

	Modelo I OR ajustado (95% IC); p	Modelo II OR ajustado (95% IC); p	Modelo III OR ajustado (95% IC); p	Modelo IV OR ajustado (95% IC); p	Modelo V OR ajustado (95% IC); p
Variables demográficas					
Edad a la entrevista (años)	1,00 (0,98-1,02); 0,716				
Sexo mujer	2,53 (1,45-4,40); 0,001				
Variables de la enfermedad					
LES		2,35 (0,76-7,27); 0,139			
Subtipo de LEC					
LECA		1,63 (0,35-7,54); 0,530			
LECS		2,02 (0,80-5,10); 0,136			
LECC		1,58 (0,80-3,13); 0,186			
LECI		1			
Lesiones inespecíficas		1,54 (0,69-3,41); 0,292			
CLASI actividad		1,20 (1,08-1,34); 0,001			
CLASI secuelas		1,15 (1,01-1,31); 0,036			
Variables de tratamiento					
Fotoprotección			1,50 (0,82-2,75); 0,191		
Tratamiento sistémico			2,29 (1,29-4,08); 0,005		
Variables de comorbilidad					
T. de Fagerström codificado					
Baja				0,689 (0,29-1,64); 0,398	
..Moderada				8,78 (1,12-69,11); 0,039	
Alta					
Variables analíticas					
AAN					2,96 (1,52-5,76); 0,001
R² Cox y Snell	0,041	0,155	0,054	0,066	0,043

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LES: Lupus eritematoso sistémico; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente; IMC: Índice de masa corporal; OR ajustado: Odds ratio multivariante; IC: Intervalo de confianza

Tabla 68 Modelo multivariado de regresión logística global teniendo en cuenta las variables asociadas al impacto en la calidad de vida

	B	p	OR ajustado	95% IC
VARIABLES DEMOGRÁFICAS				
Edad a la entrevista (años)	-0,01	0,968	0,99	0,96-1,04
Sexo mujer	1,15	0,016	3,17	1,24-8,11
VARIABLES DE LA ENFERMEDAD				
LES	0,03	0,979	1,04	0,08-13,80
Subtipo de LEC				
LECA	0,83	0,571	2,30	0,13-40,91
LECS	0,54	0,499	1,72	0,36-8,31
LECC	0,40	0,499	1,50	0,53-4,26
LECI	-	0,835	1	
Lesiones inespecíficas	0,25	0,720	1,28	0,33-4,89
CLASI actividad	0,19	0,031	1,21	1,02-1,44
CLASI secuelas	0,12	0,227	1,13	0,93-1,38
VARIABLES DE TRATAMIENTO				
Fotoprotección	0,75	0,149	2,12	0,77-5,85
Tratamiento sistémico	0,12	0,822	1,13	0,39-3,26
VARIABLES DE COMORBILIDAD				
T. de Fagerström codificado				
Baja	-	0,062	1	-
Moderada	-0,42	0,432	0,66	0,22-1,97
Alta	2,33	0,034	10,30	1,19-88,95
VARIABLES ANALÍTICAS				
AAN	0,28	0,744	1,32	0,25-7,09
R² Cox y Snell	0,269			

LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LES: Lupus eritematoso sistémico; LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo; LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo; LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico; LECI: Lupus eritematoso cutáneo intermitente; CLASI: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (Índice de severidad y área del lupus eritematoso cutáneo); AAN: Anticuerpos antinucleares; OR ajustado: Odds ratio multivariante; IC: Intervalo de confianza

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

El lupus eritematoso cutáneo (LEC) es una enfermedad crónica, inflamatoria y autoinmune, con una diversidad de presentaciones clínicas, que hacen difícil su valoración, diagnóstico y tratamiento de forma normalizada, que permita realizar estudios de población enfocados en estos aspectos. Al mismo tiempo, cualquiera de las formas clínicas o subtipos de LEC puede progresar a manifestaciones sistémicas, lo que complica aún más el estudio, al estar un mismo enfermo catalogado bajo diagnósticos diferentes.

Con este propósito, en nuestra serie de pacientes hemos utilizado el cuestionario del grupo de estudio de la Sociedad Europea de Lupus Eritematoso Cutáneo (*European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus*, EUSCLE),⁶¹ para facilitar la recolección de datos de forma estandarizada, en los pacientes con diferentes subtipos de LEC. Esto permite no solo la investigación de nuestra población y la comparación con otras de diferentes localizaciones geográficas, sino también la realización de futuros meta-análisis.

Si bien la comorbilidad en LES ha sido bien establecida, en LEC hay muy pocos estudios en relación a factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico, y sus resultados son controversiales. En relación a hábitos tóxicos, hay estudios que apoyan la relación entre tabaco y LEC, pero ninguno dentro de nuestra área geográfica. Hemos también valorado la calidad de vida en nuestros pacientes, y los factores que pueden ser determinantes.

7.1. Características distintivas de la población estudiada

7.1.1. Epidemiología

Los pacientes incluidos en este estudio pertenecen al Área Sanitaria de A Coruña, una población predominantemente de raza blanca. La mayoría de los estudios de población de población son recientes y en raza caucásica, por lo que pueden ser comparables a nuestra serie (Tabla 69).

El 82,7% de nuestros pacientes solo tuvieron lesiones en la piel y el 17,3%, además, presentaron criterios de LES. En estos últimos, el inicio del LE fue cutáneo

en el 42,2%, extracutáneo en el 26,7%, y simultáneo en el 31,1%, por lo que la afectación cutánea estuvo presente desde el inicio en casi 3/4 partes de los pacientes, más elevado de lo informado en la literatura (23%-28%).¹³¹ Es probable que haya un sesgo de selección debido, a que el total de la población con LES tenía lesiones cutáneas por proceder de un servicio de Dermatología.

La prevalencia de mujeres fue 70,4% y de hombres 29,6%, con relación mujer:hombre (M:H) de 2,4:1, comparable a lo observado por Gronhagen et al,¹⁸ relación M:H de 3:1 en población sueca. La media de edad al diagnóstico del LE de nuestra serie fue $42,3 \pm 14,4$ años, más baja que la de los suecos (54 años). Es probable que el aumento de radiación UV, al situarse el área de A Coruña a menor latitud del Ecuador (43°Norte, N), con respecto a Suecia (60°N), sea detonador de la enfermedad.

Los pacientes solo con LEC tuvieron una relación M:H más baja (relación M:H 2:1 vs 8:1), y una edad al diagnóstico una década más tardía que en el LES. Estos hallazgos son comparables a lo descrito por Jarukitsopa et al,¹⁷ en un estudio realizado sobre la base de datos de Olmstein County, EEUU (44°N), quienes encontraron una relación M:H de 1,5:1, con una media de edad al diagnóstico de LE de $47,6 \pm 16,9$ años, en los pacientes solo con LEC; mientras que la relación M:H fue 9:1, con una media de edad más baja al diagnóstico, $42,0 \pm 7,9$ años, en los que tenían LES. Biazar et al¹³² en un estudio de 1002 pacientes, también observan una relación M:H de 2,5:1 en pacientes con < 4 criterios de la ACR. Wallace et al también encuentran diferencias en la edad de diagnóstico, entre los grupos con o sin LES, muy similares a las nuestras.²¹ Sin embargo, otro estudio en Guayana Francesa (4°N),¹⁹ con 90% de población negra, en pacientes con LEC, sin progresión a LES, presentó predominio de mujeres, relación M:H 9:1, y debut a edades mucho más tempranas, $32 \pm 14,6$ años; que las observadas en nuestra serie y otros estudios en población blanca, con ubicación geográfica de mayor latitud.

En nuestra serie, el tiempo de evolución desde el diagnóstico de LE es mayor en los pacientes con afectación sistémica, con respecto a los que solo tienen lesiones en la piel. Durosauro et al,³ describieron en la misma población de Olmstein County, EEUU, una progresión de LEC a LES en el 12,2% de los casos, y la incidencia acumulada de LES, era de 5% a los 5 años, 10% a los 10 años, 15% a los 15 años, 19% a los 20 años y 23% a los 25 años. Nuestros resultados podrían ser reflejo de que a medida que pasa el tiempo la progresión a LES aumenta y, por otro lado, los

pacientes con LEC debutan más tardíamente, lo que explicaría porqué nuestros pacientes con LES tienen mayor tiempo de evolución. Al mismo tiempo, podría indicar la necesidad de seguimiento a largo plazo de los pacientes con LEC, ante la posible progresión a LES.

Tabla 69. Incidencia y prevalencia de lupus eritematoso cutáneo en estudios de población

Autor (año)	País	Años de estudio	Población en riesgo (raza)	Incidencia por 100.000/ Sexo	Prevalencia por 100.000 Sexo	Prevalencia Relación M:H	Comentarios
Durosauro (2009) ³	EEUU	1965-2005	Olmstein County, Minnesota.	4,3	73,24	-	Progresión a LES: 12,2% (8,2 años)
			95% blanca	M:5,2 H: 3,3			
Deligny (2010) ¹⁹	Guayana francesa	1995-1999	Guayana francesa	2,6	-	-	La mayoría eran LED (18/20). Excluyen los LES
			157.000. 90% negra	M:4,72 H:0,5 M:H:9:1			
Gronhagen (2011) ¹⁸	Suecia	2005-2007	Toda la población sueca. Predominantemente blanca	4,0	-	-	24% tenían también LES Incidencia: LED: 3,2/100.000 LECS: 0,6/100.000
				M:H 3:1			
Jarukitsopa (2015) ¹⁷	EEUU	1993-2005	Olmstein County, Minnesota.	T: 4,2	LEC: 70,4	LEC:1,5:1	Incidencia de LES: 2,9/100.000
			71% blanca,	M: 5,8	M: 85,1		
			6% negros;	H: 2,4	H: 56,9		
		3% asiáticos			LES: 53,5	LES: 9:1	
					M: 94,2		
					H: 10,7		

M: Mujer; H Hombre; LEC: Lupus eritematoso cutáneo; LES: Lupus eritematoso sistémico; LED: Lupus eritematoso discoide.

Entre los subtipos de LEC, el LECA solo se presentó en mujeres, diferencia entre sexos mucho más acentuada que en otras formas de LEC; con una edad al diagnóstico de LE más baja ($31,5 \pm 13,0$ años), y un tiempo de evolución más largo ($11,3 \pm 0,8$ años), en parte explicado porque el 85% también tenían afectación sistémica. En LECA, la prevalencia más alta en mujeres y una presentación en más pacientes más jóvenes, ha sido demostrada en los estudios de Biazar et al,¹³² con una relación M:H de 4,6:1, y una media de edad al diagnóstico de $38,9 \pm 14,8$ años; el de Vera-Recabarren et al,¹³³ con una relación M:H de 3,8:1 y una edad media al diagnóstico de $29,1 \pm 16,4$ años; y el de Avilés Izquierdo et al¹³⁴ con una relación M:H 3,3 y una edad de $30,6 \pm 10,3$ años. En 1995, Watanabe et al¹³⁵ describen un alto porcentaje de pacientes con LECA y LES (89%) similar a lo observado en nuestro estudio, confirmando así que las lesiones de LECA son un marcador de compromiso sistémico. En nuestra serie, no tuvimos casos de hombres, pero es probable que se deba en parte al tamaño de la muestra de pacientes con LECA, de solo 20 pacientes, y la alta progresión a LES que presentaban, que se ve más asociada a mujeres.

El porcentaje de mujeres embarazadas que refirieron recaídas del LE fue menor de lo observado por otras series, 7,7% para el total, 16,7% para LES y 5,3% para LEC. Yell et al en 1993,¹³⁶ en una encuesta realizada en pacientes con LEC que habían estado embarazadas, en Oxford, Reino Unido, un 57% no referían cambios, un 25% mejoraban, 10% habían debutado con lesiones en el embarazo y un 10% empeorado. Hamed et al¹³⁷ informaron, en una muestra de pacientes de Arabia Saudí y Egipto, brotes de LE en el 16,4% de los LEC y en 44,8% de los LES, encontrando que bajas tasas de exacerbación de la enfermedad se correlacionaban con una menor tasa de eventos adversos (pérdidas fetales y retraso del crecimiento intrauterino), siendo la media de estas complicaciones similar en los pacientes que solo tienen LEC y la de la población sana. Nuestros pacientes eran predominantemente LEC sin afectación sistémica, con un bajo índice de actividad de las lesiones cutáneas, y cuando había afectación sistémica, ésta era leve, lo cual puede explicar la menor prevalencia de recaídas con embarazos. En todo caso, el embarazo no pareciera tener un efecto deletéreo sobre el LEC.

El número de familiares de 1º a 3º grado con lupus eritematoso fue bajo en nuestro estudio (3,5%). Un estudio realizado en familiares de 1º grado de pacientes con LES y LED, observaron que el LES estaba presente en familiares del 3,9% con LES, en el 2,6% con LED y en el 0,3% de los controles; mientras que el LED fue

diagnosticado en familiares del 0,6% de LES, 3,5% de LED y 0,5% de los controles.¹³⁸ Nuestro estudio tomó en cuenta familiares desde 1º hasta 3º grado, y deberíamos esperar una prevalencia de familiares con LE mayor de lo que informa la literatura para familiares de 1º grado.

Con respecto al lupus inducido por fármacos (LIF), solo lo observamos en un paciente con lesiones de LECS en tratamiento con un antihipertensivo tipo tiazida, ampliamente descrito en la literatura.¹³⁹⁻¹⁴¹ El LECS es la forma cutánea más asociada a LIF; y está descrita en el 13% de los casos con este subtipo.¹³² El bajo número de casos con LIF probablemente obedezca a infradiagnóstico, al no sospecharlo o descartarlo en la valoración inicial del paciente.

7.1.2. Subtipos de LEC

La mayoría de los pacientes presentaron un solo subtipo de LEC (76,2%), el resto de los pacientes tenían más de un subtipo de LEC. En el estudio de Watanabe et al en 1995, en 191 pacientes procedentes del área metropolitana de Tokyo encontraron una distribución similar de lesiones a la nuestra, 68% presentaban un solo tipo de lesión específica de LEC (monomórfico) y el resto 2 o más tipos de LEC.¹³⁵

Los subtipos más prevalente de LEC fueron el LED, con 36,5% como diagnóstico principal o adicional, adoptando la forma localizada en casi los 2/3 de los casos, seguido del LECI/LET con el 28,5%. El LECS se presentó solo en el 14,4% de los casos, predominando la forma anular sobre la pápulo-escamosa. Las lesiones de LECA se exhibieron en el 7,1% del total de casos, con predominio de las formas localizadas. El lupus perniónico representó el 10,3% y la paniculitis lúpica en el 3,2%. Estos resultados coinciden solo parcialmente con los encontrados por el grupo EUSCLE,¹³² donde predominan las formas de LECC con 47,9%. En el resto de los subtipos difieren, siendo el orden de frecuencia LECS con 23,8%, seguido de LECA con 22,2% y, por último, LECI/LET 7,5%, que en nuestra serie fue el segundo tipo en frecuencia. Como este último estudio se realizó con pacientes provenientes de 13 países europeos, es probable que muchos investigadores consideren el LECI/LET como una entidad por definir, al no ser aceptado de forma unánime como un auténtico lupus, y no haberlo incluido dentro de los subtipos de lupus, aunque al día de hoy hay evidencias suficientes como para considerarla un subtipo de lupus aparte. Son pocos los estudios epidemiológicos realizados en España, el de Avilés Izquierdo et al¹³⁴ no incluyó el LECI/LET ni la paniculitis LE; y el de Vera-

Recabarren incluyó solo LECC y LECS en una primera publicación,¹⁴² aunque luego realiza una segunda en 112 pacientes con LECA y los compara con los del primer artículo,¹³³ sin incluir los LECI/LET en sendos estudios.

7.1.3. Fotosensibilidad

En todas las formas de LEC hubo predominio de zonas fotoexpuestas, mientras que la fotosensibilidad fue autorreferida en el 87,5% de los LECA, en el 81,3% de los LECS, entre el 62,5%-67,2% de los LED (zonas no fotoexpuestas y fotoexpuestas) y en el 28,6-64% de los LECI/LET (zonas no fotoexpuestas y fotoexpuestas). En la literatura revisada, la fotosensibilidad varía ampliamente y ha sido informada en el 27-100% de los pacientes con LECS, en el 25-90% de los LED y en el 43-71% de los LECI/LET.¹⁴³ En el estudio del grupo EUSCLE,¹³² la sensibilidad autorreferida fue de 82,2% de los LECA, 73,7% de los LECS, 59,9% de los LECC y 75,4% de los LECI/LET, muy similar a lo observado en nuestra serie, excepto para los LECI/LET, donde obtuvimos una prevalencia de fotosensibilidad menor a de estudios, que la ubican como el subtipo de LEC más fotosensible.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Los pacientes con LE pueden tener una reactividad retardada a la exposición solar, con un período de latencia entre 1 día y 3 semanas,¹⁴⁵ la cual puede explicar porque muchos pacientes no reconocen el impacto de la exposición solar en su enfermedad. Por ello, los pacientes deben ser educados a protegerse del sol, evitando la exposición en horas pico, usando ropa protectora y aplicando fotoprotectores con índices altos.

7.2. Variables asociadas a la presencia de LES

En nuestro estudio, la presencia de LES estuvo asociada a un IMC más bajo y a la positividad de los AAN y de los anticuerpos anti-RNP.

7.2.1. Índice de masa corporal (IMC)

En nuestra serie, el IMC resultó más bajo en el grupo con LES con respecto a los que no tenían LES, tanto en la media como categorizado. Cuando utilizamos el índice por categorías, el 65,9% de los pacientes con LES tenían peso normal, mientras que solo lo tenían el 35,4% de los que no tenían LES. Por el contrario, el sobrepeso y la obesidad fue menos prevalente en los pacientes con LES que en los no LES (29,5%. vs 63,6%). Al calcular el riesgo de LES asociado al IMC, por cada

unidad de aumento del IMC, la probabilidad de tener LES se multiplica por 0,76, disminuyendo así el riesgo de LES. Así, el sobrepeso y la obesidad resultaron ser una variable predictora inversa para LES. Hasta el momento, en la literatura ningún estudio epidemiológico que conozcamos ha establecido una correlación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar LES. Nos sorprende este hallazgo de nuestro estudio, porque se ha considerado a la obesidad como un estado crónico pro-inflamatorio que se ha propuesto que podría estar involucrado en el desarrollo y empeoramiento del LES, debido a sus múltiples interacciones con el sistema inmunológico.¹⁴⁶

La prevalencia de obesidad en los diferentes estudios es variable y los resultados del impacto de la obesidad sobre otros parámetros son contradictorios. Oeser et al¹⁴⁷ observaron en un estudio de 100 pacientes con LES que 2/3 de ellos tenían sobrepeso u obesidad, y que estos pacientes presentaban peor capacidad funcional, peor calidad de vida, más fatiga y dolor, con aumento de marcadores inflamatorios como la VSG, la PCR y la IL-6. Un estudio realizado con los datos de la base LUMINA (*Lupus in Minorities: Nature vs. Nurture*)¹⁴⁸ en pacientes con LES encontraron una prevalencia de sobrepeso y obesidad del 56%; no encontrando que el IMC pueda tener un papel importante en la actividad de la enfermedad, el daño acumulado, la fatiga y la calidad de vida autorreferida. En un estudio de mujeres con LES en Toronto, Canada, la media del IMC fue de $25,1 \pm 6,3$ kg/m² y el porcentaje con IMC > 27 kg/m² fue del 28%, sin diferencias significativas con respecto al grupo control de mujeres sin LES; coincidiendo más con los valores de IMC de nuestra serie.¹⁴⁹

7.2.2. Anticuerpos antinucleares (AAN)

Los criterios del ACR se refiere a títulos "anormales" de anticuerpos, pero no fija un valor de punto de corte para distinguir la normalidad del LES; y aunque señalan como "por el ensayo de inmunofluorescencia u otra equivalente", tampoco especifican con que substrato estos anticuerpos han de determinarse. Aunque los AAN son muy sensibles para diagnosticar LES, cuando se utiliza el ensayo de inmunofluorescencia indirecta (IFA) en células cultivadas de carcinoma epidérmico humano (células HEp-2), los AAN pueden ser detectables a diluciones 1/40 en 1 de cada 3 personas sanas y a 1/160 en 1 de cada 20. En general, se admite que títulos de AAN >1/160¹⁵⁰ son considerados significativos. Éste fue el valor utilizado en nuestro estudio para definir la positividad de estos anticuerpos. Los AAN positivos son identificados como un marcador de compromiso sistémico en LES, debido a la

alta sensibilidad de la prueba ($\geq 96\%$).^{151,152} Aunque se han descrito pacientes con LES y AAN negativo, no está claro si se ha debido a un artefacto técnico o si realmente este subgrupo existe.¹⁵⁰ En nuestra muestra, solo dos pacientes con diagnóstico de LES, los AAN no fueron positivos, pero sí limítrofes (1/160).

Prystowsky y Gilliam fueron los primeros en demostrar que había diferencias en la positividad de los AAN entre pacientes que solo tenían LED (4%) comparado con los pacientes con LES que tenían manifestaciones cutáneas de LED (93%).^{153,154} Vera-Recabarren et al¹⁴⁰ describen diferencias significativas en la positividad de los AAN entre pacientes con LECS con LES y sin LES (88,9% vs. 23,2%), y en los LECC con LES y sin LES (70,0% vs 12,8%). En un estudio retrospectivo en 130 pacientes tailandeses con LED, los "AAN a títulos altos" aumentaron el riesgo de progresión a LES en 3,29 veces, sin poder correlacionarlos con la actividad y extensión de la enfermedad cutánea.¹⁵⁵ En nuestra serie, los AAN, aún eligiendo un criterio exigente de positividad ($> 1/160$), lo fueron en el 95,6% de los LES y en el 14% de los LEC sin afectación sistémica, aumentando el riesgo de LES en más de 10 veces. Estos pacientes con LEC y AAN positivos deberían tener un seguimiento a largo plazo con evaluaciones periódicas explorando sintomatología reumatológica y estudios de laboratorio, ante la posible progresión a LES.

7.2.3. Anticuerpos anti-RNP

Los anticuerpos anti-RNP se encuentran en el 25-30% de los pacientes con LES, muchas veces asociados a anti-Sm; también son encontrados a altos títulos en la enfermedad mixta del tejido conectivo y ocasionalmente en otras enfermedades reumáticas.¹⁵⁶ Los pacientes con LES y estos anticuerpos suelen tener una mayor incidencia de fenómeno de Raynaud, miositis y linfadenopatías.¹⁵⁷

Como prueba diagnóstica para LES, los anticuerpos anti-RNP se han considerado de baja sensibilidad y moderada especificidad.¹⁵⁸ Sin embargo, en nuestro estudio, cuando resultaban positivos, aumentaban el riesgo de LES en más de 32 veces. También observamos una mayor positividad en pacientes con LECA (35,3%), que en el resto de los subtipos, lo cual es razonable porque este subtipo de LEC es el que más progresión a LES tiene. Nuestros resultados son similares al estudio realizado por Biazar et al,¹³⁰ quienes describen anti-RNP positivos en el 24,1% de los LECA, el 10,4% de los LECS, el 11,3 % de los LECC y el 11,6% de los LECl; y diferencias significativas entre los pacientes con ≥ 4 criterios del ACR y los que cumplían < 4 , aunque no calcularon la odds ratio. Avilés Izquierdo et al¹³² describen

que los anti-RNP positivos se asocian más a pacientes con LECA y aquellos con más de un subtipo de LEC. Al igual que ocurre con los AAN, los pacientes con LEC y anti-RNP positivos deberían ser seguidos por un largo período. Otro estudio realizado por Kim et al¹⁵⁹ observaron que el anti-RNP se correlacionó con la actividad sistémica y cutánea en pacientes con LED, concluyendo que su presencia puede contribuir a la progresión de formas cutáneas a enfermedad sistémica.

7.3. Variables asociadas a la actividad y secuelas de la enfermedad

El CLASI actividad es un índice que puede disminuir mientras el CLASI secuelas aumenta o permanece sin cambios. Por ello, es importante separar la actividad y las secuelas, porque si se realiza la sumatoria podría ofrecer un índice sin cambios o incluso aumentar, mientras la actividad mejora; es decir, que el índice podría permanecer estable ante dos cuadros clínicos muy diferentes.^{160,161}

En nuestros pacientes, las variables que resultaron asociadas a un mayor actividad fueron el subtipo LECC, el hábito tabáquico y la PCR, mientras que con las secuelas solo lo hizo el índice de actividad.

El CLASI actividad presentó una asociación lineal con el CLASI secuelas, por lo que una mayor actividad de lesiones cutáneas también se correspondió con un aumento del daño, como era de esperar.

7.3.1. Subtipo LECC

En nuestra serie, los pacientes con subtipo LECC tuvieron un aumento de la actividad en el CLASI, casi el doble cuando se comparaba con los pacientes con LECI. Albrecht et al en el 2005 desarrollaron y validaron un instrumento de medida de actividad y secuelas para LEC en 9 pacientes, de los cuales 5 eran LED y 4 LECS, 2 de los cuales (1 con LECS y otro con LED) tenían compromiso sistémico, los pacientes con LED presentaron una puntuación del CLASI actividad casi el doble que los LECS, mientras que las secuelas fueron en promedio 3 veces más alta en LED que en LECS.¹⁶⁰

Un estudio realizado por Bein et al¹⁶² en un total de 50 pacientes con diferentes subtipos de LEC, observaron que la media del CLASI actividad y el CLASI secuelas fue más alto en los pacientes con LECC, alcanzando significancia estadística cuando se comparaba con LECI/LET; también fue significativas las diferencias

observadas en el CLASI actividad para el LECA comparada con la del LECI/LET, y las del CLASI secuelas para LECA y LECS comparado con LECI/LET.

Probablemente las lesiones de mayor duración y con afectación histológica más profunda, llegando a dermis reticular o subcutáneo, tengan mayor repercusión en la actividad valorada en el CLASI, y por ende en el CLASI secuelas. En nuestro estudio, la media del CLASI actividad era baja para la totalidad de la población estudiada; es probable que un índice bajo también inflencie la magnitud de las diferencias observadas entre los diferentes subtipos. Es de resaltar que el CLASI actividad no toma en cuenta el edema de las lesiones, que puede ser muy importante en fases iniciales de la enfermedad, sin discriminar el subtipo de LEC, y es una de las características más prominentes del LECI/LET;¹⁶² por lo que algunos investigadores han cuestionado su validez en la valoración del espectro completo de los subtipos de LEC.^{162,163} También hay que tomar en cuenta que el estudio es transversal, y que en el momento de la entrevista muchos pacientes con formas de LECA y LECS pueden no estar en brote, mientras que las lesiones de LECC perduran mucho más en el tiempo.

7.3.2. Hábito tabáquico

Aunque los mecanismos fisiopatológicos por los cuales el tabaco puede inducir o agravar el LE todavía no se han establecido, se cree que las sustancias carcinogénicas, entre ellas alquitran, aminas aromáticas y radicales libres, pueden interactuar con el ADN, causando mutaciones genéticas e induciendo activación de genes responsables de enfermedades autoinmunes; aumentando la expresión de Fas en la superficie de linfocitos T y B induciendo así apoptosis; activación de metaloproteinasas de la matrix causantes de daño tisular; aumento de citocinas inflamatorias, como la IL-6, y fototoxicidad inducida por el alquitran.¹⁶⁴ La menor eficacia a antimaláricos en fumadores parecen estar relacionada con la inducción del complejo enzimático P450 y al aumento de la producción de IFN-1 por las células dendríticas plasmocitoides, que hace menos sensible a los receptores *Toll-like-9* al bloqueo por los antimaláricos.¹⁶⁵

En el presente estudio, el 70,0% de los pacientes había fumado en algún momento de la vida, el 58,1% fumaba al diagnóstico de LE y un 52,7% eran fumadores activos, lo cual duplica la prevalencia de fumadores activos en la población general de España que la ubica en un 24% según el Informe a las Cortes Generales de evaluación del impacto sobre la salud pública de la Ley 42/2010.¹⁶⁶ Aunque la

prevalencia de fumadores al diagnóstico de LE en pacientes con LES (35,6%) era menor que en pacientes solo con LEC (62,8%), ambos grupos estaban por encima de la población general de España. El hábito tabáquico al diagnóstico de LE también fue mayor en los subtipos LECC (62,5%) y LECI/LET (62,7%). Estos resultados reafirman los estudios previos que sugieren que el hábito tabáquico está asociado con el LES,^{167,168} pero mayormente con el LEC en general,^{88,91} y con los subtipos LECI/LET⁹¹ y LECC^{169,170} en particular.

La prevalencia de fumadores al diagnóstico de LE y de fumadores activos fue mayor en hombres que en mujeres, con un consumo de tabaco en paquetes/año también mayor. Como ya hemos dicho, en nuestra serie los hombres son más propensos a desarrollar LEC que LES; sin bien es cierto que intervienen otros factores en la patogénesis del LEC, el fumar podría ser un factor de riesgo para LEC en hombres.

El ser fumador activo aumentó en más de 3 veces la probabilidad de una mayor actividad en el CLASI en los pacientes de nuestro estudio; lo cual confirma lo observado por otros investigadores, que no solo aumenta el riesgo como bien se mencionó, también incrementa la severidad de la enfermedad en los pacientes con LES^{168,171} y LEC^{91,93,172,173}, con respecto a los no fumadores. También observamos que los pacientes ex-fumadores de ≥ 6 meses tenían un CLASI actividad más bajo que los fumadores activos, e incluso algo menos que los que nunca habían fumado. Este hallazgo no lo hemos podido cotejar con otros estudios en la literatura revisada, porque la mayoría compara fumadores con no fumadores, sin discriminar ex-fumadores; solo un meta-análisis en pacientes con LES señala que no encuentran diferencias significativas entre no fumadores y ex-fumadores de ≥ 3 meses en lo que respecta al riesgo de LES,¹⁶⁸ pero no evalúan la actividad de la enfermedad.

Nuestros resultados han demostrado que el fumar tabaco está asociado con un aumento del riesgo y de la actividad en los pacientes con LEC, y nos animan a aconsejar la deshabituación tabáquica en todos los pacientes con LE que sean fumadores.

También se ha cuestionado la interacción entre fumar y la eficacia de antimaláricos, el principal tratamiento sistémico del LEC. En un meta-análisis reciente realizado por Chasset et al,¹⁷⁴ se encontró una asociación negativa entre fumar y respuesta a antimaláricos, así que los pacientes fumadores alcanzaron la mitad de la respuesta los no fumadores.

En nuestra serie, no encontramos diferencias en la respuesta a los antimaláricos CQ e HCQ, y tampoco en el CLASI actividad en los que respondieron o no, entre fumadores y no fumadores. Esta respuesta a los antimaláricos fue autorreferida, sin criterios objetivos para delimitar la "respuesta" de la "no respuesta"; pudiendo conjuntamente adolecer de un sesgo de memoria por parte de los participantes.

El CLASI secuelas fue más alto en los pacientes fumadores que no usaron y en los que no respondieron al tratamiento con HCQ, diferencias no observadas con la CQ probablemente por el bajo número de casos. Estas observaciones podría hacer suponer que los tratamientos antimaláricos en fumadores, cuando no se usan o no se responde a ellos, se asocian a mayor número y severidad de secuelas, probablemente debido a una mayor actividad de la enfermedad previa a la realización de la entrevista.

7.3.3. Proteína C reactiva

En nuestro estudio, la PCR cuando estaba aumentada resultó en un incremento en la actividad CLASI de 2,5 veces. En pacientes con LES, valores de PCR mayores de 10 mg/l puede ser indicativos de brotes severos, sobre todo cuando hay serositis o artritis, y valores por encima de 50-60 mg/l pueden estar asociados con infección.¹⁷⁵ En LEC, no ha sido informado este hallazgo en la literatura revisada.

La PCR es una importante proteína de fase aguda sintetizada en el hígado, con diferentes actividades biológicas, como activar y potenciar las reacciones de plaquetas leucocitos y monocitos, aumentar el crecimiento de megacariocitos *in vitro* y estimular el efecto trombopoyético *in vivo*. También se ha propuesto que podría mediar la unión específica de complejos inmunes, porque se ha visto unido a constituyentes nucleares, como la cromatina, histonas y pequeñas ribonucleoproteínas, y así poder participar en el reconocimiento y la remoción de complejos inmunes *in vivo*. Estas funciones en "blancos" estrechamente relacionados con enfermedades autoinmunes, como el LE, podría contribuir en su papel como un autoantígeno, en el contexto de un esparcidor de epítopes, como se ha propuesto para el LES. Por otro lado, las proteínas de fase aguda también son inductoras de citocinas IL-1, IL-6 y TNF, las cuales se producen en sitios de inflamación y daño tisular lejanos al hígado, por lo que es posible que una inflamación crónica en una enfermedad autoinmune pueda aumentar la presentación de epítopes crípticos en la PCR, pudiendo provocar una respuesta

inmune con incremento de la expresión de moléculas clase II del CMH y activación de linfocitos T.¹⁷⁶

7.4. Variables asociadas al síndrome metabólico

El SM es la agrupación de varias condiciones patológicas que incluyen la obesidad abdominal, la resistencia insulínica, la dislipidemia y la tensión arterial elevada, y está asociada con un aumento aproximadamente del doble en el riesgo cardiovascular y en 5 veces el de diabetes mellitus tipo 2.¹⁷⁷ La prevalencia de SM en nuestra serie fue de 32,7% por encima lo informado por los estudios que utilizan los criterios del ATP III (2001), que la ubican entre 23,7% - 27,0% para la población adulta de EEUU,¹⁷⁷ y en 24,8% para población mediterránea de Cataluña.¹⁷⁸

En la literatura revisada, solo hay un estudio realizado de SM en pacientes con LEC (LED), que no cumplían criterios de LES, y que informa una prevalencia de SM de 48,3% en población turca,⁸⁷ más alta que el grupo control que utilizaron (24,4%) o el de nuestra serie con solo afectación cutánea (34,7%). Es de señalar que en este estudio, el criterio para definir nivel de glucosa alterado fue $\geq 100\text{mg/dl}$ y el perímetro de cintura lo consideraron alto $\geq 80\text{ cm}$ para las mujeres y $\geq 94\text{ cm}$ para los hombres, todos con puntos de corte inferiores a los utilizados en nuestro estudio (ATP III, 2001), por lo que cabría esperar una prevalencia inferior a la encontrada en ese estudio si se usaran los criterios de definición del SM con el ATP III dentro de la misma población.

Los pacientes con LES presentaron una menor prevalencia de síndrome metabólico con respecto a los que solo tenían lesiones cutáneas (22,7% vs. 34,7%), aunque estas diferencias no fueron significativas; el grupo con LES tenía una media de edad 5 años menor que los que solo tenían LEC, variable que está relacionada con el SM, el cual se hace más prevalente por cada década de vida, presentando un incremento del SM en paralelo con la obesidad relacionado con la edad y, en particular, con la adiposidad central.¹⁷⁷

Una publicación de 160 pacientes españoles con LES, describe la presencia de SM en el 20% de los pacientes con LES;¹⁷⁹ otro estudio de 44 mujeres con LES en Manchester, Reino Unido, observa un 18% de SM;¹⁸⁰ Bultink et al¹⁸¹ encuentra una prevalencia de SM del 16% en mujeres con LES en Holanda, en todos se aplicaba los criterios de la ATP III, con resultados para LES y SM similares al nuestro.

En nuestra serie, solo pudimos establecer para el SM una asociación significativa e independiente con el IMC y el anticoagulante lúpico (AL).

7.4.1. Índice de masa corporal (IMC)

El IMC resultó variable predictora de SM con un aumento del riesgo en 1,43 por cada unidad de aumento del IMC. Aunque no todos los individuos con sobrepeso u obesos son metabólicamente no saludables, la mayoría suelen ser insulinoresistentes, en especial si se combina la obesidad, la inactividad física y una dieta aterogénica. El tejido graso aumentado parece ser importante en la fisiopatología del SM, por una parte hay mayor resistencia insulínica causando un aumento en el recambio de ácidos grasos libres en el tejido graso, sobre todo a nivel visceral, que a su vez resultan en un aumento en la producción de glucosa y triglicéridos, y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por parte del hígado; y, por otro lado, hay un aumento de liberación de citocinas proinflamatorias circulantes y con efectos paracrinos locales sobre el propio tejido adiposo.¹⁷⁷

7.4.2. Anticoagulante lúpico

El denominado AL es una población heterogénea de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) con actividad anticoagulante, dirigidas fundamentalmente hacia la β 2GPI y la protrombina como epítopos. Esta denominación tradicional induce a error, puesto que gran parte de los pacientes que presentan anticoagulante lúpico no están afectados de LES. Aproximadamente dos tercios de los AL en pacientes con SAF tienen actividad antiprotrombina.¹⁸²

El AL fue determinado solo en 61 pacientes de nuestra serie; y estuvo presente en el 21,9% de los pacientes con criterios de LES y en el 13,8% de los que no lo cumplían. La prevalencia de AL positivo varía entre 11,0-33,3% de los pacientes con LES. García-Martín et al¹⁸³ refieren la presencia AL en 33,3% de los LES y en 2,4% con LEC sin criterios de LES, utilizando dos determinaciones con separación de al menos 12 semanas (criterio para síndrome antifosfolípidos). En nuestro estudio, algunos de los pacientes tenían una sola determinación de AL, y no dos, lo que puede explicar la mayor prevalencia de AL positivo en pacientes sin criterios de LES.

El 41,7% de los pacientes con SM tenían AL positivo, mientras que solo estuvo presente en el 12,5% de los que no tenían SM, resultando en un aumento del riesgo de SM de casi 10 veces cuando el AL estaba presente. Aunque no hemos detectado ningún estudio que asocie AL y SM en pacientes con LEC, hay un

estudio de prevalencia de SM en SAF realizado en Brasil por Rodrigues et al,¹⁸⁴ donde encuentran una prevalencia de SM del 33,8%, y cuando comparan los pacientes con y sin SM, hay una mayor frecuencia de eventos arteriales (79,2% vs 42,6%), de angina (29,2% vs. 2,1%) y de AL (95,8% vs 76,6%). Estos autores proponen que la presencia del AL, con un papel en la disfunción endotelial ya conocido,¹⁸⁵ puede contribuir y amplificar la aterosclerosis acelerada y las complicaciones presentes en los pacientes con SM. También sugieren que los pacientes con SM y anticuerpos antifosfolípidos podrían ser un subgrupo de pacientes con aumento del riesgo de eventos arteriales.

7.5. Variables asociadas al riesgo cardiovascular

Estudios previos en pacientes con LES han demostrado un incremento entre 2 y 50 veces del RCV, debido a la inflamación crónica sistémica, como ocurre en otras enfermedades inflamatorias autoinmunes.¹⁸⁶ En la fisiopatología del LES, hay una compleja asociación entre factores de riesgo propios de la enfermedad como son actividad de la enfermedad, daño acumulado, anticuerpos, factores inflamatorios solubles y fármacos; y los factores de riesgo tradicionales, que no pueden ser subestimados porque su rápida detección y manejo, cuando son modificables, pueden mejorar el pronóstico a largo plazo.¹⁸⁶ Por ello, la Asociación Americana del Corazón (*American Heart Association*) incorporó en el año 2011 al LES como categoría de "alto riesgo" para enfermedad cardiovascular.¹⁸⁷

En el estudio de población de Minnesota, Singh et al siguieron una cohorte de 155 pacientes con LEC durante 15 años, sin observar incremento del riesgo de muerte por enfermedades CV, ni en el de coronariopatías, pero sí un aumento de 2,8 veces de padecer un ACV o de enfermedad vascular periférica, cuando se comparaba con grupos control.⁸⁵ Un estudio reciente, realizado sobre la población danesa entre 1997 y 2011, observan un aumento del riesgo CV de 1,31 para LEC y de 2,05 para LES.⁸⁶

En nuestro estudio, el RCV alto fue mayor con el Framingham-Wilson (11,1%), que con DORICA (6,4%), REGICOR (1,5%) o SCORE(4,7%); pero se ha constatado que la ecuación de Framingham sobrestima el riesgo coronario en poblaciones con incidencia de enfermedad coronaria diferente a la población de origen, en particular en poblaciones donde la incidencia es menor, como la española.

En todos los índices de riesgo cardiovascular utilizados en nuestra serie, la prevalencia de riesgo alto para enfermedad coronaria y cardiovascular fue mayor en

los pacientes sin LES que en los que cumplían criterios de enfermedad sistémica, aunque solo alcanzó significancia estadística para el índice Framingham-Wilson.

En nuestra serie, resultaron variables predictoras de RCV relacionadas con la enfermedad solo la duración de la misma; y las tradicionalmente relacionadas, como son la edad, el sexo y el hábito tabáquico activo.

7.5.1. Duración de la enfermedad

El tiempo de evolución de la enfermedad se asoció de forma independiente con un aumento del riesgo de 1,4 por cada año transcurrido desde el diagnóstico del LE. En una revisión sistemática de riesgo coronario en pacientes con LES, detectaron que la duración de la enfermedad resultó ser un predictor independiente de riesgo CV con un Hazard Ratio (HR) de 1,10-1,45.¹⁸⁷

7.5.2. Edad

La edad es un factor de RCV no modificable bien conocido, considerado por muchos el más determinante, debido a que es menos frecuente que un evento cardiovascular se produzca antes de los 40 años. En nuestro estudio, la edad resultó en un incremento de casi 1,5 veces del RCV por año, independientemente de otros factores de RCV. Sin embargo, en el estudio danés realizado por Hesselvig et al,⁸⁶ describen un RCV más pronunciado en el grupo de ≤ 50 años, comparado con el de > 50 años, en LES (HR de 2,8 vs 1,78) y en LEC (HR de 1,54 vs 1,25).

7.5.3. Sexo

Tanto la enfermedad isquémica cerebral como coronaria son claramente más frecuentes en hombres que en mujeres. Un meta-análisis realizado por Appelros et al demostró que los accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos tenían una incidencia de un 33% mayor en hombres que en mujeres, aunque la mayor expectativa de vida de las mujeres, hace que sea más frecuente en mujeres ancianas que hombres.¹⁸⁸ Lo mismo ocurre para la cardiopatía isquémica, la prevalencia es también mayor en los hombres, con una proporción de hombres alrededor de 64-71%, siendo esta prevalencia mayor en edades más jóvenes y con tendencia a igualarse a edades avanzadas. En nuestro estudio observamos que las mujeres tienen 10 veces menos riesgo que los hombres de tener un evento

coronario. En la revisión realizada por Tselios et al, ser hombre resultó un fuerte predictor de RCV (HR 1,56-6,2).¹⁸⁶

7.5.4. Hábito tabáquico

El incremento de la enfermedad isquémica cerebral y coronaria en fumadores activos ha sido establecida en numerosos estudios. Se sabe que el tabaco contribuye a la progresión de la placa de aterosclerosis y a su inestabilidad, facilitando la agregación plaquetaria, incrementando la viscosidad sanguínea y dañando el endotelio. El hábito tabáquico está muy relacionado con la enfermedad coronaria, y hay estudios que el riesgo se incrementa con el número de cigarrillos, aumentando el riesgo relativo de sufrir un evento coronario fatal en 5,5 veces en mujeres fumadoras de ≥ 25 cigarrillos/día.¹⁸⁹ En un meta-análisis concluyeron que el riesgo relativo (RR) de un ACV isquémico asociado al tabaco aumentaba en 1,9 veces, con diferencias entre diferentes grupos etarios, siendo más alta en grupos menores de 55 años y acercándose a la unidad en grupos de mayor edad.¹⁹⁰ El riesgo de enfermedad coronaria asociado al hábito tabáquico en nuestra serie resultó ser muy alto, de 147 veces, comparado con los no fumadores, con un 95% de IC muy amplio (2,48-8730,03), por lo cual la estimación resultó poco precisa, y se requiere de un mayor número de pacientes para aumentar su precisión. En LES, el tabaco también ha sido asociado con aumento del RCV (HR 2,2-3,7).

7.6. Variables asociadas a la calidad de vida

La calidad de vida se considera cada día más como un importante resultado de salud pública, particularmente la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). El Centro de Control y Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) define la CVRS como la percepción de salud física y mental en el tiempo de un individuo o de un grupo,¹⁹¹ una medida que provee información de como una enfermedad o condición puede afectar la vida cotidiana.

En nuestra serie resultaron variables predictoras de peor calidad de vida el sexo femenino, la actividad cutánea de la enfermedad y el test de Fagerström con dependencia alta

7.6.1. Sexo

Las mujeres de nuestro estudio tuvieron 3 veces más riesgo de tener impacto en su calidad de vida, lo cual es consistente con lo descrito por otros autores en población americana^{102,192} y japonesa¹⁰¹, incluso utilizando otros instrumentos de medida de CVRS como el Skindex en diferentes versiones y el SF-36.

También en otras enfermedades cutáneas como acné,¹⁹³ pénfigo,¹⁹⁴ linfoma cutáneo,¹⁹⁵ vitiligo,¹⁹⁶ psoriasis^{197,198} y urticaria crónica¹⁹⁹ hay aumento de la comorbilidad psiquiátrica y peor calidad de vida en el sexo femenino.

7.6.2. Actividad de la enfermedad

Aunque los instrumentos para medir la calidad de vida indican la percepción subjetiva de la enfermedad, no siempre son reflejo objetivo de la severidad de la enfermedad y no mejoran uniformemente como la actividad decae.²⁰⁰ Sin embargo, la mayoría de los estudios son consistentes con un deterioro de la calidad de vida a medida que la actividad cutánea del LE aumenta.^{99,100,102,192,202}

En nuestro estudio se observó que un incremento en la actividad de la enfermedad medido por el CLASI, también se ve asociado con peor calidad de vida en LE; lo cual no sorprende que una enfermedad más generalizada tenga mayor impacto en la calidad de vida que las formas más leves o localizadas, tal como ocurre en otras condiciones dermatológicas, como acné,¹⁹³ psoriasis,¹⁹⁷ linfoma cutáneo¹⁹⁵ y vitiligo.¹⁹⁶

7.6.3. Dependencia a la nicotina

Hay muy pocos estudios que hayan investigado la relación entre dependencia a la nicotina y calidad de vida, y ninguno en el contexto de pacientes con LE hasta donde alcance nuestro conocimiento. Becoña et al estudiaron la relación entre el hábito tabáquico y calidad de vida relacionada con la salud en adultos españoles sanos, y demostraron que solo los fumadores con dependencia a la nicotina tenían un deterioro en la dimensión mental de la calidad de vida.²⁰²

Una mayor dependencia a la nicotina puede ser la causa de fallidos intentos para dejar de fumar; también es reflejo del grado de adicción al tabaco y de su compulsividad a fumar tanto para satisfacer las ansias (*craving*), así como para

prevenir la retirada, y puede ser la principal razón de las dificultades para dejar de fumar.²⁰³

En nuestra serie, los pacientes con dependencia alta a la nicotina presentaban 10 veces más probabilidad de tener un impacto negativo en la calidad de vida (OR: 10,30; 95% IC: 1,19-88,95; p=0,034). Desde nuestro conocimiento, estos resultados son inéditos en LE. Sin embargo hay que aclarar que esta estimación alta del OR, aunque significativa, resultó imprecisa como lo sugiere el 95% IC amplio, por lo que una muestra con mayor número de casos añadiría precisión a esta medición. Estos resultados nos sugieren que no es suficiente indagar sobre el hábito tabáquico en los pacientes con LEC. Si se desea valorar la calidad de vida también hay que considerar el grado de dependencia a la nicotina en los fumadores con LEC.

7.7. Limitaciones del estudio

Sesgo de selección: La forma como fueron seleccionados los pacientes del estudio, todos provenientes del Servicio de Dermatología, puede causar distorsión en la estimación de eventos, dando mayor prevalencia a las manifestaciones cutáneas, y menos hacia las sistémicas del lupus eritematoso. Para minimizar este riesgo, se ha tratado de tomar un tamaño de muestra amplio, y nuestros resultados los hemos comparado con estudios similares, aunque los estudios de población son escasos en lupus eritematoso cutáneo.

Sesgo de información: Mucha de la información de nuestro estudio fue obtenida a través de un cuestionario, haciendo referencia a eventos pasados, con lo cual puede haber un sesgo de memoria a la hora de historiar al paciente, como en el caso de la fotosensibilidad autorreferida, la respuesta a la medicación utilizada, recaída durante embarazos, entre otros.

Sesgo de confusión: Se debe a la presencia de terceras variables asociadas a los eventos de interés y a las variables de exposición. Para limitar este sesgo se han realizado análisis multivariado de las variables de mayor relevancia en nuestro estudio.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. Los subtipos de lupus eritematoso cutáneo más prevalentes en los pacientes del Área Sanitaria de A Coruña fueron el lupus eritematoso discoide y el lupus tímido.
2. La relación mujer:hombre es ostensiblemente más baja y la edad al diagnóstico de lupus eritematoso es una década más tardía cuando solo hay lesiones cutáneas que cuando coexiste afectación sistémica.
3. La presencia de LES en los pacientes con LEC solo pudo ser asociado a la presencia de AAN positivos, anticuerpos anti-RNP y a menor índice de masa corporal bajo.
4. La actividad cutánea de la enfermedad estuvo relacionada con el subtipo LECC, el hábito tabáquico y el aumento de la PCR; mientras que las secuelas dependían esencialmente de la actividad cutánea.
5. La prevalencia de SM en los pacientes con LEC fue más alta que la de la población general, y se asoció con el índice de masa corporal y la presencia del anticoagulante lúpico.
6. El riesgo cardiovascular en nuestra serie estuvo solo asociado con la duración de la enfermedad lúpica, y con las tradicionalmente relacionadas como son la edad, el sexo y el ser fumador activo.
7. La calidad de vida en nuestros pacientes se vio más afectada en las mujeres, en los que tenían mayor actividad cutánea y en los que presentaban una dependencia alta a la nicotina.
8. El hábito tabáquico en los pacientes con lupus eritematoso cutáneo estuvo asociado con un aumento del riesgo y de la actividad de la enfermedad lúpica, con una prevalencia más del doble de lo esperado para la población general de España, y un mayor riesgo cardiovascular alto; lo cual nos anima a insistir en la deshabituación tabáquica a todos los pacientes fumadores con LE.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Yazdany J, Dall'Era M. Definition and classification of lupus and lupus-related disorders. En: Wallace DJ, Hannals Hahm B, editores. Dubois' Lupus erythematosus and related syndromes. 8th ed. Philadelphia(PA):Saunders, Elsevier Inc, 2013:1-7
2. Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of SLE. Computer analysis of 520 cases. J Am Med Assoc 1964; 190:104-11
3. Durosaro O, Davis MDP, Reed KB, Rohlinger AL. Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965-2005: a population-based study. Arch Dermatol 2009; 145: 249-253.
4. Cazenave A., Schedel HE. Abrégé pratique des maladies de la peau (en línea) Béchet Jeune Paris. 13ème édition; 1838:413-37.[Consultado: 01 septiembre 2016]. Disponible en: <https://books.google.es/books?id=BzcUAAAAQAAJ&printsec=frontcover&hl=es&source=gb_s_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false>
5. Fatovic-Ferencic S, Holubar, K. Early history and iconography of lupus erythematosus. Clin Dermatol 2004;22:100-4
6. Cazenave A. Case presentation. La Lancette Française. Gazette des Hôpitaux civils et militaires. Samedi 27 juillet 1850:354
7. Holubar K. Terminology and iconography of lupus erythematosus: a historical vignette. Am J Dermatopathol 1980;2:239-242.
8. Holubar K, Fatovic-Ferencic S. Cazenave, Kaposi and Lupus erythematosus. A Centennial and a Sesquicentennial. Dermatology 2001;203:118-120
9. Mallavarapu RK, Grimsley EW. The History of Lupus Erythematosus. Southern Medical Journal 2007;100:96-98
10. Chong BF, Werth VP. Skin disease in cutaneous lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Hannals Hahm B, editors. Dubois' Lupus erythematosus and related syndromes. 8th ed. Philadelphia(PA):Saunders, Elsevier Inc, 2013:319-32
11. Sontheimer, RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus. A cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. Arch Dermatol 1979; 115:1409-15.
12. Burnham TK, Fine G. The immunofluorescent "band" test for lupus erythematosus. I. Morphologic variations of the band of localized immunoglobulins at the dermal-epidermal junction in lupus erythematosus. Arch Dermatol 1969;99:413-20
13. Franco HL, Weston WL, Peebles C, Forstot SL, Phanuphak P. Autoantibodies directed against sicca syndrome antigens in the neonatal lupus syndrome. J Am Acad Dermatol 1981;4:67-72
14. Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M, Jordon RE, Stastny P, Gilliam JN. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. Ann Intern Med 1982;97:664-71
15. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002;16:847-58.
16. Pons-Estel GJ, Alarcon GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum 2010;39:257-68
17. Jarukitsopa S, Hoganson DD, Crowson CS, Sokumbi O, Davis MD, Michet CJ et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus erythematosus in a predominantly white population in the United States. Arthritis Care & Research 2015;67:817-28
18. 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. British Journal of Dermatology 2011; 164:1335-41
19. Deligny C, Clyti E, Sainte-Marie D, Couppe P, Huang du LT, Piette JC, et al. Incidence of chronic cutaneous lupus erythematosus in French Guiana: a retrospective population-based study. Arthritis Care & Research 2010;62:279-82
20. Tebbe B, Orfanos CE. Epidemiology and socioeconomic impact of skin disease in lupus erythematosus. Lupus 1997;6:96-104

21. Wallace DJ, Pistiner M, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Cutaneous lupus erythematosus without systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory features. *Semin Arthritis Rheum* 1992;21:221-6
22. Lim SS, Drenkard C. The epidemiology of lupus. In: Wallace DJ, Hannals Hahm B, editors. *Dubois' Lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia(PA):Saunders, Elsevier Inc, 2013:8-24
23. Uramoto KM, Michet CJ Jr, Thumboo J, Sunku J, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum*. 1999 Jan;42:46-50.
24. Andersen LK, Davis MDP. Prevalence of skin and skin-related diseases in the Rochester Epidemiology Project and a comparison with other published prevalence studies. *Dermatology* 2016;232:344–52
25. Shrank AB, Doniach D. Discoid lupus erythematosus. Correlation of clinical features with serum auto-antibody pattern. *Arch Dermatol* 1963;87:677-85
26. Jarrett P, Thornley S, Scragg R. Ethnic differences in the epidemiology of cutaneous lupus erythematosus in New Zealand. *Lupus* 2016; 25:1497-1502
27. Wenzel J, Zahn S, Tüting T. Pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus: common and different features in distinct subsets. *Lupus* 2010; 19:1020–1028
28. Werth VP, Zhang W, Dortzbach K, Sullivan K. Association of a promoter polymorphism of tumor necrosis factor-alpha with subacute cutaneous lupus erythematosus and distinct photoregulation of transcription. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 726–730.
29. Bielsa I, Herrero C, Ercilla G, et al. Immunogenetic findings in cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1991;25: 251–257.
30. Lee-Kirsch MA, Gong M, Schulz H, Rüschenhoff F, Stein A, Pfeiffer C, et al. Familial chilblain lupus, a monogenic form of cutaneous lupus erythematosus, maps to chromosome 3p. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 731–737.
31. Lee-Kirsch M A, Chowdhury D, Harvey S, Gong M, Senenko L, Engel K, et al. A mutation in TREX1 that impairs susceptibility to granzyme A-mediated cell death underlies familial chilblain lupus. *J Molec Med* 2007; 85: 531-537
32. Crowson AN, Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. *J Cutan Pathol* 2001;28:1–23
33. Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, Peeva E, Shoenfeld Y. Environment and lupus-related diseases. *Lupus* 2012; 21:241–250
34. Perez G, Kowalczyk JP, Montie D, Nousari CH. Tumid Lupus Erythematosus at the Site of a Scar. *Arch Dermatol*. 2009;145:343-344
35. Oke V, Wahren-Herlenius M. Cutaneous lupus erythematosus: clinical aspects and molecular pathogenesis. *J Intern Med* 2013; 273:544–554
36. Werth VP. Cutaneous Lupus Insights into Pathogenesis and Disease Classification. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2007;65(3):200-4
37. Böckle BC, Sepp NT. Smoking is highly associated with discoid lupus erythematosus and lupus erythematosus tumidus: analysis of 405 patients. *Lupus* 2015; 24:669–674
38. Dutz JP. Pathomechanisms of Cutaneous Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hannals Hahm B, editors. *Dubois' Lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia(PA): Saunders, Elsevier Inc, 2013:310-318
39. Ansel JC, Mountz J, Steinberg AD, Defabo E, Green I. Effects of UV radiation on autoimmune strains of mice: increased mortality and accelerated autoimmunity in BXSB male mice. *J Invest Dermatol* 1985;85:181-186
40. O'Brien BA, Geng X, Orteu CH, Huang Y, Ghoreishi M, Zhang Y, et al.: A deficiency in the in vivo clearance of apoptotic cells is a feature of the NOD mouse. *J Autoimmun* 2006;26:104-115
41. Li Y, Zhao M, Yin H, Gao F, Wu X, Luo Y, et al. Overexpression of the growth arrest and DNA damage-induced 45alpha gene contributes to autoimmunity by promoting DNA demethylation in lupus T cells. *Arthritis Rheum* 2010;62:1438-1447
42. LeFeber WP, Norris DA, Ryan SR, Huff JC, Lee LA, Kubo M, et al. Ultraviolet light induces binding of antibodies to selected nuclear antigens on cultured human keratinocytes. *J Clin Invest* 1984;74:1545-1551

43. Casciola-Rosen LA, Anhalt G, Rosen A: Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *J Exp Med* 1994;179:1317-1330
44. Rosenbaum ML, Werth VP. Pathogenesis of Cutaneous Lupus Erythematosus: The Role of Ultraviolet Light. En: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editores. *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Heidelberg, Germany:Springer-Verlag Berlin, 2005:251-266
45. Lee HE, Sinha AA. Cutaneous lupus erythematosus: Understanding of clinical features, genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoimmunity* 2006; 39: 433-444
46. Hejazi EZ, Werth VP. Cutaneous Lupus Erythematosus: An Update on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2016; 17:135-46
47. Li PH, Wong WH, Lee TL, Lau CS, Chan TM, Leung AM, et al. Relationship between autoantibody clustering and clinical subsets in SLE: cluster and association analyses in Hong Kong Chinese. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52:337–45.
48. Fredi M, Cavazzana I, Quinzanini M, Taraborelli M, Cartella S, Tincani A, et al. Rare autoantibodies to cellular antigens in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014; 23:672-67
49. Kulkarni OP, Ryu M, Kantner C, Sárdy M, Naylor D, Lambert D, et al. Recombinant chaperonin 10 suppresses cutaneous lupus and lupus nephritis in MRL-(Fas)lpr mice. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 27:1358-1367
50. Franz B, Fritzsching B, Riehl A, Oberle N, Klemke CD, Sykora J, et al.: Low number of regulatory T cells in skin lesions of patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:1910-1920
51. Meller S, Winterberg F, Gilliet M, Müller A, Lauceviciute I, Rieker J, et al.: Ultraviolet radiation-induced injury, chemokines, and leukocyte recruitment: an amplification cycle triggering cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1504-1516
52. Wenzel J, Henze S, Worenkamper E, Basner-Tschakarjan E, Sokolowska-Wojdylo M, Steitz J et al.: Role of the chemokine receptor CCR4 and its ligand thymus- and activation-regulated chemokine/CCL17 for lymphocyte recruitment in cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 2005; 124:1241-1248
53. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism* 1982;25:1271-7
54. Stein LF, Saed GM, Fivenson DP: T-cell cytokine network in cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:191-196 1997
55. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725
56. Gilliam JN. The cutaneous signs of lupus erythematosus. *Cont Educ Fam Phys* 1977; 6:34–70.
57. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4:471–5.
58. Gilliam JN, Sontheimer RD. Skin manifestations of SLE. *Clin Rheum Dis* 1982; 8:207–18
59. Kuhn A, Ruzicka T. Classification of cutaneous lupus erythematosus. En: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editores. *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Berlin:Springer-Verlag; 2005:53–57.
60. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity* 2014; 48-49:14-9
61. Kuhn A, Kuehn E, Meuth AM, Haust M, Nyberg F, Werth V, et al. EUSCLE Study Group. Development of a Core Set Questionnaire by the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev* 2009;8:702-12
62. Kuhn A, Sontheimer R, Ruzicka T. Clinical Manifestations of Cutaneous Lupus Erythematosus. En: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editores. *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Berlin:Springer-Verlag; 2005:59-92
63. Costner MI, Sontheimer RD. Lupus eritematoso. En: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editores. *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General*. Madrid:Editorial Médica Panamericana, SA; 2014:1909-1926
64. Crowson AN, Magro C. The cutaneous pathology of lupus erythematosus: a review. *J Cutan Pathol* 2001; 28:1–23.
65. Sepehr A, Wenson S, Tahan SR. Histopathologic manifestations of systemic diseases: the example of cutaneous lupus erythematosus. *Cutan Pathol* 2010; 37(Suppl 1):112–124

66. Shuntaro Shinada S, Wallace DJ. Laboratory Features of Cutaneous Lupus Erythematosus. En: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editores. *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Berlin:Springer-Verlag; 2005:310-322
67. Sticherling M, Bonsmann G, Kuhn A. Diagnostic approach and treatment of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:48-59.
68. Kuhn A, Landmann A, Wenzel J. Advances in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2016; 25:830–837
69. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgö Z, Caproni M, Dreher A, Frances C, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus – guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; doi:10.1111/jdv.14053
70. Sticherling M. Update on the use of topical calcineurin inhibitors in cutaneous lupus erythematosus. *Biologics: Targets & Therapy* 2011; 5:21–31
71. Kuhn A, Gensch K, Meuth A, Meuth AM, Boyer F, Dupuy P, et al. Photoprotective effects of a broad spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle controlled double-blind study. *J Am Acad Dermatol* 2010; 64: 37–48
72. Chang AY, Werth VP. Treatment of cutaneous lupus. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13:300–307
73. Diffey BL. Sun protection with clothing. *Br J Dermatol*. 2001; 144:449–450
74. Kuhn A, Gensch K, Haust M, Schneider SW, Bonsmann G, Gaebelein-Wissing N, et al. Efficacy of tacrolimus 0.1% ointment in cutaneous lupus erythematosus: a multicenter, randomized, doubleblind, vehicle-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:54–64
75. Tzung TY, Liu YS, Chang HW. Tacrolimus vs. clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus: a randomized, double-blind, bilateral comparison study. *Br J Dermatol* 2007; 156: 191–192
76. Jessop S,Whitelaw DA, Delamere FM. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009; 4. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002954.pub2/abstract>. Consultado el 31 enero 2017
77. Kalia S, Dutz JP. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther* 2007; 20:160-74.
78. Ochsendorf FR. Antimalarials. En: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editores. *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Berlin:Springer-Verlag; 2005:345-372
79. Kuhn A, Ochsendorf F, Bonsmann G. Treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:1125–1136
80. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options: part II. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:e195-213
81. Moura Filho JP, Peixoto RL, Martins LG, Melo SD, Carvalho LL, Pereira AK, et al. Lupus erythematosus: considerations about clinical, cutaneous and therapeutic aspects. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2014; 89:118-125
82. Grönhagen CM, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. *Indian Dermatol Online J* 2014;5:7-13. doi: 10.4103/2229-5178.26020
83. Grönhagen CM, Fored CM, Granath F, Nyberg F. Increased risk of cancer among 3663 patients with cutaneous lupus erythematosus: a Swedish nationwide cohort study. *Br J Dermatol* 2012;166:1053-9
84. Singh AG, Crowson CS, Singh S, Davis MDP, Maradit-Kremers H, Matteson EL, et al. Cancer risk in cutaneous lupus erythematosus: a population-based cohort study. *Rheumatology* 2016;55:2009-13
85. Singh AG, Crowson CS, Singh S, Denis M, Davis P, Maradit-Kremers H, et al. Risk of Cerebrovascular Accidents and Ischemic Heart Disease in Cutaneous Lupus Erythematosus: A Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1664-70
86. Hesselvig JH, Ahlehoff O, Dreyer L, Gislason G, Kofoed K. Cutaneous lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus are associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *Lupus* 2017;26:48-53
87. Akarsu S, Ozbacivan O, Semiz F, Aktan S. High Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Discoid Lupus Erythematosus: A Cross-Sectional, Case-Control Study. *Journal of Immunology Research* 2017(en línea) [Consultado:l 25 febrero 2017]. Disponible en: <<https://doi.org/10.1155/2017/3972706>>.

88. Boeckler P, Cosnes A, Francès C, Hedelin G, Lipsker D. Association of cigarette smoking but not alcohol consumption with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2009;145:1012-6
89. Miot HA, Bartoli Miot LD, Haddad GR. Association between discoid lupus erythematosus and cigarette smoking. *Dermatology*. 2005;211(2):118-122
90. Piette EW, Foering KP, Chang AY, Okawa J, Ten Have TR, Feng R, et al. The Impact of Smoking in Cutaneous Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol* 2012; 148:317–22.
91. Kuhn A, Sigges J, Biazar C, Ruland V, Patsinakidis N, Landmann A, et al. Influence of smoking on disease severity and antimalarial therapy in cutaneous lupus erythematosus: analysis of 1002 patients from the EUSCLE database. *Br J Dermatol* 2014;171:571-9
92. Böckle BC, Sepp NT. Smoking is highly associated with discoid lupus erythematosus and lupus erythematosus tumidus: analysis of 405 patients. *Lupus* 2015; 24:669–74
93. Lardet D, Martin S, Truchetet F, Cuny JF, Virion JM, Schmutz JL. Effect of smoking on the effectiveness of antimalarial drugs for cutaneous lesions of patients with lupus: assessment in a prospective study. *Rev Med Interne* 2004;25:786–91
94. Chasset F, Francès C, Barete S, Amoura Z, Arnaud L. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: A meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:634-9
95. Ghaussy NO, Sibbitt WL Jr, Qualls CR. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol*. 2001;28:2449-2453.
96. Formica MK, Palmer JR, Rosenberg L, McAlindon TE. Smoking, alcohol consumption, and risk for systemic lupus erythematosus in the Black Women's Health Study. *J Rheumatol* 2003;30:1222-6.
97. Ogunsanya ME, Kalb SJ, Kabaria A, Chen S. A systematic review of patient-reported outcomes in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2017; 176:52-61
98. Verma SM, Okawa J, Propert KJ, Werth VP. The impact of skin damage due to cutaneous lupus on quality of life. *Br J Dermatol* 2014; 170:315–21
99. Mendez-Flores S, Orozco-Topete R, Bermudez-Bermejo P, Hernandez-Molina G. Pain and pruritus in cutaneous lupus: their association with dermatologic quality of life and disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31:940–2
100. Chang AY, Ghazi E, Okawa J, Werth VP. Quality of life differences between responders and nonresponders in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *JAMA Dermatol* 2013; 149:104–6.
101. Ishiguro M, Hashizume H, Ikeda T, Yamamoto Y, Furukawa F. Evaluation of the quality of life of lupus erythematosus patients with cutaneous lesions in Japan. *Lupus* 2014; 23:93–101.
102. Klein R, Moghadam-Kia S, Taylor L, Coley C, Okawa J, LoMonico J, et al. Quality of life in cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64:849–58.
103. Foering K, Goreshi R, Klein R, Okawa J, Rose M, Cucchiara A, et al. Prevalence of self-report photosensitivity in cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:220–8.
104. Martins PR, Skare T, Ferrari TA et al. Comparative analysis of the quality of life of patients with discoid lupus erythematosus and systemic lupus erythematosus with skin injuries. *An Bras Dermatol* 2012; 87:326–8.
105. Asociación Europea del Medicamento (en línea). [Consultado: 11 febrero 2017]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000218.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b>
106. Memoria Anual 2015 de la Gerencia de Gestión Integrada de A Coruña (en línea). [Consultado 01 diciembre 2016]. Disponible en <<http://hospitalcoruna.sergas.es/conocenos/Memorias/Memoria%20XXIAC%202015.pdf>>
107. Becoña E, Vázquez FL. The Fagerström test for nicotine dependence in a spanish sample. *Psychological Reports* 1998; 83:1455-8
108. Martínez-Sánchez JM, Fu M, Tresserras R, Saltó E, Fernández E. Estrategia individual y poblacional en las intervenciones frente a la epidemia del tabaquismo. *Adicciones* 2011;23:335-41
109. Anderson P, Gual A, Colon J. Alcohol y atención primaria de la salud: informaciones clínicas básicas para la identificación y el manejo de riesgos y problemas. Capítulo 2. 2. Descripción del consumo de alcohol y daños asociados.(en línea) Washington, D.C.: OPS, 2008:9-14. [Consultado: 16 octubre 2016]. Disponible en <http://www.who.int/substance_abuse/publications/alcohol_atencion_primaria.pdf>

110. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40:373-83
111. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47:1245-51
112. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B. Guideline Development Group. Management of hypertension: Summary of NICE guidance. *BMJ* 2011;343:d4891
113. Victor RG. Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis. En: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (editores). *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 10ª edición. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc. 2015:934-52
114. Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. En: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (editores). *Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*. 10ª edición. Philadelphia, PA: Saunders, Elsevier Inc. 2015:114-154
115. Tomas AE, McKay DA, Cutlip MB. A normogram for assessing body weight. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 301-4.
116. WHO Consultation on Obesity (1999 : Geneva, Switzerland). Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation. PART I The problem of overweight and obesity (en línea). Copenhagen: WHO; 1989:5-15. [Consultado el 23 octubre 2016]. Disponible en <http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_5.html>
117. Montalbán J. Índice cintura/cadera, obesidad y estimación del riesgo cardiovascular en un centro de salud de Málaga. *Medicina de Familia (And)* 2001; 3: 208-15
118. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
119. Sarmiento LM, Roca-Cusachs JA, Arroyo MT, Benet MJ, Solé MJ, Franco M. Comparación de las definiciones de síndrome metabólico según ATP III e IDF (en línea). *Rev Clin Esp*. 2008;208(7):333-8. [Consultado 23 octubre 2016]. Disponible en <<http://www.revclinesp.es>>
120. CVR CALC: Cardiovascular Risk Calculator. R package version 1.0 (2013)(en línea). [Consultado: 09 octubre 2016]. Disponible en <<http://r-forge.r-project.org/projects/cvrcalc/>>
121. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*. 1991;121:293-8
122. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837-47
123. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary risk function to southern Europe Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:634-8
124. Aranceta J, Pérez C, Foz M, Mantilla T, Serra L, Moreno B, et al, y grupo DORICA. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin (Barc)* 2004;123:686-91
125. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003
126. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210-16
127. de Tiedra AG, Mercadal J, Badia X, Mascaró JM, Herdman M, Lozano R. Adaptación transcultural al español del cuestionario Dermatology Life Quality Index (DLQI): El Índice de Calidad de Vida en Dermatología. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:692-700
128. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7
129. WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. 1999. (en línea). [Consultado: 05 de febrero de 2017.] Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf?ua=1>
130. Purnimaa S, Galal Abd El-Aala B. Serum uric acid as prognostic marker of coronary heart disease (CHD). *Clin Investig Arterioscler* 2016;28: 216-24
131. Jiménez S, Cervera R, Ingelmo M, Font J. The Epidemiology of Lupus Erythematosus. En: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editores. *Cutaneous Lupus Erythematosus*. Berlin:Springer-Verlag; 2005:33-44

132. Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N, Ruland V, Amler S, Bonsmann G, et al. Cutaneous lupus erythematosus: First multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmunity Reviews* 2013;12:444-54
133. Vera-Recabarren MA, García-Carrasco M, Cervera R, Herrero C. Comparative analysis of acute cutaneous lupus erythematosus with subacute and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 308 patients (en línea). *J Arthritis* 2016;5:1-6 doi: 10.4172/2167-7921.10001 [Acceso 12 Febrero 2017] Disponible en <https://www.researchgate.net/publication/298336574_Comparative_Analysis_of_Acute_Cutaneous_Lupus_Erythematosus_with_Subacute_and_Chronic_Cutaneous_Lupus_Erythematosus_Clinical_and_Immunological_Study_of_308_Patients>
134. Avilés Izquierdo JA, Cano Martínez N, Lázaro Ochaita P. Características epidemiológicas de los pacientes con lupus eritematoso cutáneo. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 69-73.
135. Watanabe T, Tsuchida T. Classification of lupus erythematosus based upon cutaneous manifestations. Dermatological, systemic and laboratory findings in 191 patients. *Dermatology* 1995;190:277-83
136. Yell JA, Burge SM. The effect of hormonal changes on cutaneous disease in lupus erythematosus. *British Journal of Dermatology* 1993;129:18-22
137. Hamed HO, Ahmed SR, Alzolibani A, Kamal MM, Mostafa MS, Gamal RM, et al. Does cutaneous lupus erythematosus have more favorable pregnancy outcomes than systemic disease? A two-center study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013 Aug;92(8):934-42
138. Lawrence JS1, Martins CL, Drake GL. A family survey of lupus erythematosus. 1. Heritability. *J Rheumatol* 1987;14:913-21.
139. Wollenberg A, Meurer M. Thiazide diuretic-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Hautarzt.* 1991;42:709-12.
140. Berbis P, Vernay-Vaisse C, Privat Y. Subacute cutaneous lupus observed during treatment with thiazide diuretics. *Ann Dermatol Venereol.* 1986;113:1245-8
141. Pretel M, Marquès L, España A. Lupus eritematoso inducido por fármacos. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:18-30
142. Vera-Recabarren MA, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Herrero C. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients. *Br J Dermatol* 2010;162:91-101
143. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Photosensitivity, phototesting and photoprotection in cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:1036-46
144. Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D, Oslislo C, Megahed M, Ruzicka T et al. Phototesting in lupus erythematosus tumidus - review of 60 patients. *Photochem Photobiol* 2001; 73: 532–536
145. Kuhn A, Sonntag M, Richter-Hintz D, Oslislo C, Megahed M, Ruzicka T, et al. Phototesting in lupus erythematosus: a 15-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:86–95.
146. Urrego T, Vásquez G, Gómez-Puerta JA. Obesidad, adipoquinas y lupus eritematoso sistémico. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* 2016;73(1): 32-39
147. Oeser A, Chung CP, Asanuma Y, Avalos I, Steinet CM. Obesity is an independent contributor to functional capacity and inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005;11:3651–3659
148. Chaïamnuay S, Bertoli AM, Fernández M, Apte M, Vilá LM, Reveille JD, et al. The Impact of Increased Body Mass Index on Systemic Lupus Erythematosus Data From LUMINA, a Multiethnic Cohort. *J Clin Rheumatol* 2007;13: 128–133
149. Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus. The Toronto risk factor study. *Arthritis Rheum* 2003;48:3159–67
150. Egnér W. The use of laboratory test in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol* 2000;53:424-32
151. Chong BF, Song J, Olsen NJ. Determining risk factors for developing systemic lupus erythematosus in patients with discoid lupus erythematosus. *British Journal of Dermatology* 2012; 166:29–35
152. Hoffmann IEA, Peene I, Meheus L, Huizinga TWJ, Cebeacuer L, Isenberg D, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1155–8

153. Prystowsky SD, Gilliam JN. Antinuclear antibody studies in chronic cutaneous discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1977;113:183-6.
154. Prystowsky SD, Gilliam JN. Discoid lupus erythematosus as part of a larger disease spectrum. Correlation of clinical features with laboratory findings in lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1975;111:1448-52
155. Insawang M, Kulthanan K, Chularojanamontri L, Tuchinda P, Pinkaew S. Discoid lupus erythematosus: description of 130 cases and review of their natural history and clinical course. *J Clin Immunol Immunopath Res* 2010; 2:1-8
156. Craft J. Antibodies to snRNP in systemic lupus erythematosus. *Rheumatic disease clinics of North America* 1992;18:311-35
157. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GRV. The Euro-lupus project: epidemiology of systemic lupus erythematosus in Europe. *Lupus* 2009;18:869-74
158. Quismorio FP, Torralba KD. Clinical Application of Serologic Tests, Serum Protein Abnormalities, and Other Clinical Laboratory Tests in SLE. En: Wallace DJ, Hannals Hahm B, editores. *Dubois' Lupus erythematosus and related syndromes*. 8th ed. Philadelphia(PA):Saunders, Elsevier Inc, 2013:526-540
159. Kim A, O'Brien J, Song E, Tseng L, Zhang S, Chong BF. Autoantibodies and disease activity in discoid lupus erythematosus patients. Abstracts from the 3rd International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus. *Journal of Investigative Dermatology* 2014;134:1483-1489
160. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA, Dulay S, Ang G, Fakhrazadeh S, et al. The CLASI (cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus. *J Invest Dermatol* 2005;125:889-94
161. Bonilla-Martinez Z, Albrecht J, Troxel AB, Lynne T, 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. *Archives of dermatology* 2008;144:173-80
162. Bein D, Kuehn E, Meuth AM, Amler S, Haust M, Nyberg F, et al. Evaluation of disease activity and damage in different subtypes of cutaneous lupus erythematosus using the CLASI. *J EADV* 2011; 25:652-9
163. Kreuter A. A revised scoring system for cutaneous lupus erythematosus: the RCLASI. *Br J Dermatol* 2010;163:3-4
164. Kreuter A, Gaifullina R, Tigges C, Kirschke J, Altmeyer P, Gambichler T. Lupus Erythematosus Tumidus: response to antimalarial treatment in 36 patients with emphasis on smoking. *Arch Dermatol* 2009;145:244-8
165. Chasset F, Francés C, Arnaud L. Smoking enhances Toll-like receptor-9 responsiveness and type I interferon production in plasmacytoid dendritic cells in patients with cutaneous lupus erythematosus. *JAAD* 2015; 73:e81
166. Informe a las Cortes Generales de evaluación del impacto sobre la salud pública de la Ley 42/2010 (en línea). [Consultado 26 octubre 2016]. Disponible en <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/tabaco/docs/Informe_Impacto_Salud_Ley_Tabaco.pdf>
167. Bourré-Tessier J, Peschken CA, Bernatsky S, Joseph L, Clarke AE, Fortin PR, et al. Association of smoking with cutaneous manifestations in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research* 2013; 65:1275-1280
168. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 849-57
169. Gallego H, Crutchfield CE III, Lewis EJ, Gallego HJ. Report of an association between discoid lupus erythematosus and smoking. *Cutis* 1999;63:231-4
170. Miot HA, Bartoli Miot LD, Haddad GR. Association between discoid lupus erythematosus and cigarette smoking. *Dermatology* 2005;211:118-22
171. Ghaussy NO, Sibbitt W Jr, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30: 1215-21
172. 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
173. Rahman P, Gladman DD, Urowitz MB. Smoking interferes with efficacy of antimalarial therapy in cutaneous lupus. *J Rheumatol* 1998; 25: 1716-19

- 174.** Chasset F, Francès C, Barete S, Amoura Z, Arnaud L. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: a meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:634-9
- 175.** Dima A, Opris D, Jurcut C, Baicus C. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? *Lupus* 2016; 25:1173-9
- 176.** Bell SA, Faust H, Schmid A, Meurer M. Autoantibodies to C-reactive protein (CPR) and other acute-phase proteins in systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 1998;113:327-332
- 177.** Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR et al. The metabolic syndrome. *Endocrine Reviews* 2008;29:777-822
- 178.** Buckland GG, Salas-Salvadó J, Serra-Majem L, Castell C, Cabré J, Salleras-Sanmartí L. Increase in metabolic syndrome as defined by ATPIII from 1992-1993 to 2002-2003 in a Mediterranean population. *Nutr Rev*. 2009;67 Suppl 1:S117-25
- 179.** Sabio J, Zamora-Pasadas M, Jiménez-Jáimez J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodríguez Del Aguila M, et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus* 2008;17:849-59
- 180.** El Magadmi M, Ahmad Y, Turkie W, Yates AP, Sheikh N, Bernstein RM, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and circulating oxidized low density lipoprotein in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006;33:50-6.
- 181.** Bultink IE, Turkstra F, Diamant M, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for the metabolic syndrome in women with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:32-8
- 182.** Orts JA, Zuñiga A, Orerac M. Actualización del síndrome antifosfolípido. *Med Clin (Barc)* 2003;121(12):459-71
- 183.** García-Martina P, García-García C, Fragab J, García-Díez A. Prevalencia de anticuerpos antifosfolípido en pacientes con lupus eritematoso cutáneo subagudo y crónico. *Actas Dermosifiliogr* 2013;104:232-238
- 184.** Rodrigues RM, Freire J, Bonfá E. Metabolic syndrome in rheumatological diseases. *Autoimmunity Reviews* 2009;8:415-9
- 185.** Stalc M, Poredos P, Peternel P, Tomsic M, Sebestjen M, Kveder T. Endothelial function is impaired in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Res* 2006;118:455-61
- 186.** Tselios K, Sheane BJ, Gladman DD, Urowitz MB. Optimal Monitoring For Coronary Heart Disease Risk in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *J Rheumatol* 2016;43:54-65
- 187.** Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American heart association. *Circulation* 2011;123:1243-62
- 188.** Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology. A systematic review. *Stroke* 2009; 40: 1082-90
- 189.** Willett WC, Green A, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA, Rosner B, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl J Med* 1987; 317: 1303-9.
- 190.** Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298: 789-794
- 191.** Health-Related Quality of Life (HRQOL). Centers for Disease Control and Prevention (en línea). [Consultado 04 marzo 2017]. Disponible en < <https://www.cdc.gov/hrqol/>>
- 192.** Vasquez R, Wang D, Tran QP, Adams-Huet B, Chren MM, Costner MI, et al. A multicentre, cross-sectional study on quality of life in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2013;168:145-53
- 193.** Jones-Caballero M, Chren MM, Soler B, Pedrosa E, Penas PF. Quality of life in mild to moderate acne: relationship to clinical severity and factors influencing change with treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21:219-226
- 194.** Paradisi A, Sampogna F, Di Pietro C, Cianchini G, Didona B, Ferri R, et al. Quality-of-life assessment in patients with pemphigus using a minimum set of evaluation tools. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:261-269
- 195.** Sampogna F, Frontani M, Baliva G, Lombardo GA, Alvetreti G, Di Pietro C, et al. Quality of life and psychological distress in patients with cutaneous lymphoma. *Br J Dermatol* 2009;160:815-822

- 196.**Sampogna F, Raskovic D, Guerra L, Pedicelli C, Tabolli S, Leoni L, et al. Identification of categories at risk for high quality of life impairment in patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2008;159:351–9
- 197.**Sampogna F, Tabolli S, Mastroeni S, Di Pietro C, Fortes C, Abeni D. Quality of life impairment and psychological distress in elderly patients with psoriasis. *Dermatology* 2007;215:341–7
- 198.**Fernández-Torres RM, Pita-Fernández S, Fonseca E. Quality of life and related factors in a cohort of plaque-type psoriasis patients in La Coruña, Spain. *International Journal of Dermatology* 2014;53:e507-11
- 199.**Maurer M, Ortonne JP, Zuberbier T. Chronic urticaria: a patient survey on quality-of-life, treatment usage and doctor-patient relation. *Allergy* 2009;64:581–8
- 200.**Gaines E, Bonilla-Martínez Z, Albrecht J, Taylor L, Okawa J, Troxel AB, et al. Quality of life and disease severity in a cutaneous lupus erythematosus pilot study. *Arch Dermatol* 2008;144:1061-2
- 201.**Ferraz LB, Almeida FA, Vasconcellos MR, Faccina AS, Ciconelli RM, Ferraz MB. The impact of lupus erythematosus cutaneous on the quality of life:the Brazilian-Portuguese version of DLQI. *Quality of Life Research* 2006;15:565-70
- 202.**Becoña E, Vázquez MI, Míguez MC, Fernández E, López A, Martínez U, et al. Smoking habit profile and health-related quality of life. *Psicothema* 2013;25:421-6
- 203.**Davila EP, Zhao W, Byrne M, Hooper MW, Messiah A, Caban-Martinez A, et al. Health-related quality of life and nicotine dependence, Florida 2007. *Am J Health Behav* 2011;35:280-9.

ANEXOS

ANEXOS 1. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

ANEXO 1A. CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO EN CASTELLANO.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO: "ESTUDIO TRANSVERSAL DEL LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO EN EL ÁREA SANITARIA DE A CORUÑA"

Yo,

(Nombres y apellidos del paciente)

- He leído y entendido la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio y se han contestado
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Autorizo el uso y la transmisión de mis datos sanitarios en las condiciones detalladas en la hoja de información al paciente.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

A rellenar SÓLO por el PACIENTE (de su puño y letra):

Fecha: __/__/__

Firma:

A rellenar SÓLO por el investigador que ha realizado la entrevista del consentimiento informado (de su puño y letra):

Fecha: __/__/__

Firma:

Nombre y Apellidos: _____

ANEXO 1B. CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL ANTE TESTIGOS EN CASTELLANO

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS PARA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Título del ensayo: “ESTUDIO TRANSVERSAL DEL LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO EN EL ÁREA SANITARIA DE A CORUÑA”

Yo, _____

(Nombres y apellidos del testigo)

Declaro bajo mi responsabilidad que:

_____ (Nombres y apellidos del participante en el ensayo)

- Ha recibido la hoja de información sobre el estudio.
- Ha podido hacer preguntas sobre el estudio.
- Ha recibido suficiente información sobre el estudio.
- Ha sido informado por el investigador: _____
- Comprende que su participación es voluntaria.
- Comprende que puede retirarse del estudio:
 1. Cuando quiera.
 2. Sin tener que dar explicaciones.
 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Autorizo el uso y transmisión de sus datos sanitarios en las condiciones detalladas en la hoja de información al paciente
- Y ha expresado libremente su conformidad para participar en el estudio.

A rellenar SÓLO por el TESTIGO (de su puño y letra):

Fecha: __/__/__

Firma:

A rellenar SÓLO por el investigador que ha realizado la entrevista del consentimiento oral ante testigos (de su puño y letra):

Fecha: __/__/__

Firma:

Nombre y Apellidos: _____

ANEXO 1C. CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO EN GALLEGO

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: "ESTUDIO TRANSVERSAL DO LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO NO ÁREA DE SAUDE DA CORUÑA"

Eu,

(Nomes y apelidos do doente)

- Lin e entendín a folla de información que entregouseme.
- Puiden facer preguntas sobre o estudo e contestáronse.
- Recibín suficiente información sobre o estudo.

Comprendo que a miña participación é voluntaria.

Comprendo que podo retirarme do estudo:

- Cando queira
- Sen ter que dar explicacións
- Sen que isto repercuta nos meus coidados médicos.

Autorizo o uso e a transmisión dos meus datos sanitarios nas condicións detalladas na folla de información ao paciente.

Presto libremente a miña conformidade para participar no estudo.

A encher SÓ polo PACIENTE (do seu puño e letra):

Fecha: __/__/__

Firma:

A encher SÓ pola investigador que realizou a entrevista do consentimento informado (do seu puño e letra):

Fecha: __/__/__

Firma:

Nome e Apelidos: _____

ANEXO 1D. CONSENTIMIENTO INFORMADO ORAL ANTE TESTIGOS EN GALLEGO

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS PARA A PARTICIPACIÓN NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: "ESTUDIO TRANSVERSAL DO LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO NO ÁREA DE SAÚDE DA CORUÑA"

Eu, _____

(Nomes y apelidos do testigo)

Declaro baixo miña responsabilidade que:

(Nome y apelidos do participante no ensaio)

- Recibiu a folla de información que entregouselle.
- Puido facer preguntas sobre o estudo e contestáronse.
- Recibiu suficiente información sobre o estudo.
- Comprende que a súa participación é voluntaria.
- Comprende que pode retirarse do estudo:
 1. Cando queira
 2. Sen ter que dar explicacións
 3. Sen que isto repercuta nos seus coidados médicos.
- Autorizou o uso e a transmisión dos seus datos sanitarios nas condicións detalladas na folla de información ao paciente.
- Prestou libremente a súa conformidade para participar no estudo.

A encher SÓ polo TESTIGO (do seu puño e letra):

Fecha: __/__/__

Firma:

A encher SÓ pola investigador que realizou a entrevista do consentimento oral ante testigos (do seu puño e letra):

Fecha: __/__/__

Firma:

Nome e Apelidos: _____

ANEXO 2. CUESTIONARIO PARA PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
Servicio de Dermatología

1. Cuestionario de Lupus Eritematoso Cutáneo (EUSCLE):

No. de Paciente: _____ Fecha de la entrevista: __/__/_____

Datos del Paciente:

Nombre: _____

Número de historia clínica: _____

A. PACIENTE:

Año de nacimiento: __/__/_____

Sexo: Hombre: __

Mujer: __

B. DIAGNÓSTICO:

- Diagnóstico en el presente y/o en el pasado:

- LEC (LE cutáneo): SI Fecha del primer diagnóstico: __/__/_____
- NO (diagnóstico anatomopatológico)
- LES (LE sistémico): SI Fecha del primer diagnóstico: __/__/_____
- NO (consulta en la que se revisan por 1ª vez los criterios ACR))
- Criterios ACR que cumple el paciente:

	Nunca	Presente	Pasado	Presente y pasado
Rash malar	_____	_____	_____	_____
Lesiones discoides	_____	_____	_____	_____
Fotosensibilidad	_____	_____	_____	_____
Úlceras orales	_____	_____	_____	_____
Artritis	_____	_____	_____	_____
Serositis	_____	_____	_____	_____
Alteración (A) renal	_____	_____	_____	_____
A. neurológica	_____	_____	_____	_____
A. hematológica	_____	_____	_____	_____
A. inmunológica	_____	_____	_____	_____
A. Antinucleares (AAN)	_____	_____	_____	_____

- LE inducido por fármacos: SI Droga involucrada: _____
- NO

- Se le ha diagnosticado alguna de las siguientes enfermedades:

- EPL (erupción polimorfa lumínica): SI Fecha del diagnóstico: _____
- NO (en caso afirmativo)
- Síndrome Sjögren (SS): SI Fecha del diagnóstico: _____
- NO (en caso afirmativo)
- Otras enfermedades (autoinmunes, cáncer, diabetes, infecciones, etc.):
- SI Especifique: _____
- NO

C. COMPROMISO CUTÁNEO:

• **Ha tenido lesiones LE-específicas:**

NO__ SI__

Subtipo diagnosticado:

• LECA:	Fecha 1er Dx	Localizado zonas fotoexpuestas		Confirmado histología	
○ Localizado (rash malar):	-----	SI	NO	SI	NO
○ Generalizado:	-----	SI	NO	SI	NO
• LESC:					
○ Anular:	-----	SI	NO	SI	NO
○ Papuloescamosa:	-----	SI	NO	SI	NO
• LECC:					
-LED:					
○ Localizada:	-----	SI	NO	SI	NO
○ Generalizada:	-----	SI	NO	SI	NO
○ Hipertrófica:	-----	SI	NO	SI	NO
-LE paniculitis:	-----	SI	NO	SI	NO
-LE perniónico:	-----	SI	NO	SI	NO
• LECI: LET:	-----	SI	NO	SI	NO

• **Ha tenido lesiones LE-inespecíficas:**

NO__ SI__

Lesión diagnosticada:

Púrpura palpable

Vasculitis leucocitoclástica urticarial

Síndrome Raynaud

Telangiectasia periungueal

Livedo reticularis

Tromboflebitis

Alopecia (difusa)

Anetodermia

Eritema multiforme

Nódulos reumáticos

Esclerodactilia

Calcinosis cutis

Mucinosi papulonodular

Lesiones ampollares

Otros:

• **Inmunofluorescencia directa (IFD) practicada:**

NO__ SI__

Resultado: positivo : + ; negativo: - ; no determinado: n.d.

	Piel lesional (UV- expuesta)	Piel lesional (no UV- expuesta)	Piel no lesional (UV-expuesta)	Piel no lesional (no UV-expuesta)
IgG				
IgM				
IgA				
C3				
Otros:especificar				

• **Historia de fotosensibilidad:**

NO__ SI__

• **Pruebas de fotoprovocación:**

NO__ SI__

Resultado: Negativo: ____

Positivo: ____

Largo de onda que induce lesiones:

- UVA
- UVB
- UVA + UVB

**D. ACTIVIDAD Y SECUELAS DE LA ENFERMEDAD:
(Índice de severidad y área de enfermedad del LEC: CLASI)**

		ACTIVIDAD		SECUELAS	
		Eritema	Descamación/ Hipertrfia	Despigmentación	Cicatrización/ Atrofia/ Paniculitis
SÍNTOMAS		0: ausente	0: ausente	0: ausente	0: ausente
		1: eritema leve, rosado	1: descamación	1: despigmentación	1: cicatrización
		2: rojo	2: verrucoso, hipertrfíco		2: cicatrización severamente atrófica o paniculitis
		3: rojo oscuro, púrpura, violáceo, costra, hemorrágico			
LOCALIZACIÓN ANATÓMICA	Cuero cabelludo				
	Orejas				
	Nariz(incluidos Malaes)				
	Resto de la cara				
	V-Cuello(frontal)				
	Cuello posterior/ hombros				
	Tórax				
	Abdomen				
	Espalda, nalgas				
	Brazos				
	Manos				
	Piernas				
	Pies				

LESIONES EN MUCOSAS (explorar si confirma compromiso):	
ausente	
lesión o ulceración	

DESPIGMENTACIÓN (después de resolución de lesiones activas):	
Despigmentación dura < 12 meses	
Despigmentación dura ≥ 12 meses	



ALOPECIA (dividir en 4 cuadrantes, según esquema):

ALOPECIA CLINICAMENTE NO CICATRICAL	
0: ausente	
1: difusa, no inflamatoria	
2:focal o parches en 1 cuadrante	
3: focal o parches en > 1 cuadrante	

ALOPECIA CLINICAMENTE CICATRICAL	
0: ausente	
3: en 1 cuadrante	
4: en 2 cuadrantes	
5: en 3 cuadrantes	
6: la totalidad del cráneo	

PÉRDIDA RECIENTE PELO (≤ 30 días)	
0: no	
1: sí	

E. ANÁLISIS DE LABORATORIO:

Incluir datos serológicos que han sido analizados:

Anticuerpo	Positivo	Dentro de rango normal	Límite o no determinado
ANA (células HEp-2)	(> 1:160)	(< 1:160)	(1:160)
Anti Ro/SSA			
Anti La/SSB			
Anti –Sm			
Anti –RNP			
Anti –Histona			
Anti –Cardiolipina (IgM, IgG)			
Otros, especificar:			

Incluir datos de laboratorio que han sido analizados en el presente:

Prueba de laboratorio	Alterado	Dentro de rango normal	No determinado
Anti-dsDNA	positivo		
C3	disminuido		
C4	disminuido		
C1q	disminuido		
VSG	aumentado		
PCR	aumentado		
Leucopenia	si	no	
Proteinuria	si	no	

2. TABACO:

Cantidad de tabaco consumido: _____ Número de paquetes/año

Test de Fagerström:

¿Cuánto tiempo pasa entre que se levanta y fuma su primer cigarrillo?

Hasta 5 min	3
De 6 a 30 min	2
De 31 a 60 min	1
Más de 60 min	0

¿Encuentra difícil no fumar en lugares en los que está prohibido hacerlo (hospital, cine, biblioteca)?

Sí	1
No	0

¿Qué cigarrillo le desagrada más dejar de fumar?

El primero de la mañana	1
Cualquier otro	0

¿Cuántos cigarrillos fuma al día?

Menos de 10 cigarrillos/día	0
Entre 11 y 20 cigarrillos/día	1
Entre 21 y 30 cigarrillos/día	2
31 o más cigarrillos	3

¿Fuma con más frecuencia durante las primeras horas después de levantarse que durante el resto del día?

Sí	1
No	0

¿Fuma aunque esté tan enfermo que tenga que guardar cama la mayor parte del día?

Sí	1
No	0

PUNTUACIÓN FAGERSTRÖM: _____

3. ALCOHOL:

Consumo: _____ gr/ día

4. DERMATOLOGY LIFE QUALITY INDEX (DLQI)

Este cuestionario quiere evaluar hasta qué punto sus problemas de piel han influido en su vida DURANTE LOS ÚLTIMOS SIETE DÍAS. Por favor, marque con una cruz una casilla para cada pregunta.

1. Durante los últimos siete días, ¿ha tenido, picor, dolor o escozor en su piel?

Muchísimo Mucho Un poco No, en absoluto

2. Durante los últimos siete días, ¿ha sentido vergüenza o se ha sentido cohibido/a a causa de sus problemas de piel?

Muchísimo Mucho Un poco No, en absoluto

3. Durante los últimos siete días, ¿sus problemas de piel le han interferido en ir de compras o cuidar de la casa o la terraza?

Muchísimo Mucho Un poco No, en absoluto No relevante

4. Durante los últimos siete días, ¿sus problemas de piel han influido en la ropa que usted se ha puesto?

Muchísimo Mucho Un poco No, en absoluto No relevante

5. Durante los últimos siete días, ¿sus problemas de piel han afectado alguna actividad social o de tiempo libre?

Muchísimo Mucho Un poco No, en absoluto No relevante

6. Durante los últimos siete días, ¿le ha sido difícil practicar algún deporte a causa de sus problemas de piel?

Muchísimo Mucho Un poco No, en absoluto No relevante

7. Durante los últimos siete días, ¿sus problemas de piel le han impedido trabajar o estudiar?

Sí No No relevante

Si la respuesta es «No», durante los últimos siete días, ¿su piel le ha causado algún problema en el trabajo o en los estudios?

Mucho Un poco No, en absoluto

8. Durante los últimos siete días, ¿sus problemas de piel le han causado problemas con su pareja o con algún amigo/a íntimo/a o familiar?

Muchísimo Mucho Un poco No, en absoluto No relevante

9. Durante los últimos siete días, ¿sus problemas de piel han dificultado su vida sexual?

Muchísimo Mucho Un poco No, en absoluto No relevante

10. Durante los últimos siete días, ¿el tratamiento de su piel ha sido un problema para usted, por ejemplo porque ha ensuciado el hogar o le ha quitado tiempo?

Muchísimo Mucho Un poco No, en absoluto No relevante

Muchísimo	3
Mucho	2
Un poco	1
No, en absoluto	0
No relevante	0
Sin responder	0
Pregunta 7: "Impide trabajar o estudiar"	3

PUNTUACIÓN DLQI: _____

5. ÍNDICE DE CHARLSON

Infarto de miocardio	1
Fallo cardíaco congestivo	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebro vascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Enfermedad ulcerosa	1
Enfermedad hepática leve	1
Diabetes	1
Hemiplejia	2
Enfermedad renal moderada o severa	2
Diabetes con daño orgánico final	2
Enfermedades oncológicas	2
Leucemia	2
Linfoma	2
Enfermedad hepática moderada o grave	3
Neoplasia sólida metastática	6
SIDA	6

PUNTUACIÓN CHARLSON: _____

6. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR:

Peso (Kg): _____

Talla(m) : _____

Perímetro de cintura (cm): _____

Perímetro de cadera (cm): _____

Tensión arterial:

Inicial: TA Sistólica(mmHg): _____ TA Diastólica(mmHg): _____

Final: TAS (mmHg): _____ TAD(mmHg): _____

ANÁLISIS:

	Valor 1	Valor 2
Colesterol total		
LDL-colesterol		
HDL-colesterol		
Triglicéridos		
Glucemia		
Ácido úrico		

Medicación anti-lipemiente:

Diabetes Mellitus: NO DM tipo 1 DM tipo 2

Medicación hipoglucemiante: _____

Hipertensión arterial: NO Sí

Medicación anti-HTA:

- Diurético
- α -bloqueante
- β -bloqueante
- ARA II
- IECA
- Antagonista calcio

Hipertrofia VI: NO Sí $S_{(V1-2)} + R_{(V5-6)} =$ _____

$S_{(V3)} + R_{(VL)} =$ _____

PUNTUACIÓN FRAMINGHAM : _____

PUNTUACIÓN SCORE: _____

PUNTUACIÓN REGICOR: _____

PUNTUACIÓN DORICA: _____

ANEXO 3. HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE

ANEXO 3A HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE EN CASTELLANO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE DE UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: “ESTUDIO TRANSVERSAL DE LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO EN EL ÁREA SANITARIA DE A CORUÑA”

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Eduardo Fonseca Capdevila, Médico Jefe del Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un **estudio de investigación** en el que se le invita a participar. Este estudio se realizara en el Complejo Hospitalario Universitario A Coruña y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir si participa o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Ud. puede decidir no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquiera momento sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión non afectará la relación con su médico ni con la asistencia sanitaria a la que Ud. tiene derecho.

¿Cual es el propósito del estudio?

Se trata de un estudio transversal (epidemiológico) en pacientes con afectación cutánea por lupus eritematoso, que es una enfermedad inmunológica que puede causar lesiones cutáneas de forma exclusiva o afectar a otros órganos teniendo un comportamiento sistémico, lo que repercute en la disminución de la calidad de vida de las personas que la padecen. Este estudio tiene por objeto ahondar mas en el conocimiento de la enfermedad, estudiando el comportamiento de ésta, factores que pueden predecir su aparición, su evolución y su respuesta al tratamiento.

¿Por que me ofrecen participar a mí?

La selección de las personas invitadas a participar depende de unos criterios que están descritos en el protocolo de la investigación. Estos criterios sirven para seleccionar a la población en la que se responderá el interrogante de la investigación. Ud. es invitado a participar porque cumple con esos criterios.

¿En que consiste mi participación?

Consiste en una entrevista única, en la que se hará unas preguntas sobre sus datos personales, cuanto tiempo lleva padeciendo la enfermedad, los tipos de lesiones que

tiene o que tuvo, los tipos de tratamiento que recibió ahora y en el pasado, y una exploración física en el momento de la misma. También se consultaran resultados de pruebas ya realizadas. No se hará ningún tipo de intervención (programa, tratamiento, técnica, etc.). De ningún modo usted perderá el seguimiento por parte de sus médicos especialistas y no se le modificará el tratamiento que hasta ahora viene llevando.

Su participación tendrá una duración total estimada de 60 minutos.

El investigador puede decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o interrumpir su participación por aparición de nueva información relevante, por motivos de seguridad, o por incumplimiento de los procedimientos del estudio.

¿Que riesgos o inconvenientes tiene?

Usted no tendrá ningún riesgo físico o de otro tipo. Se debe hacer hincapié en que se trata de un estudio, por lo tanto, la pauta normal de asistencia será modificada a conveniencia del paciente e investigador.

Si durante el transcurso del estudio se conociera información relevante que afecte la relación entre el riesgo y el beneficio de la participación, se le transmitirá para que pueda decidir abandonar o continuar.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que Ud. obtenga beneficio directo por participar en el estudio. El único beneficio buscado, por tanto, es mejorar el conocimiento de la enfermedad, con la esperanza de que en el futuro tenga aplicación.

¿Que pasa con el embarazo y con la lactancia?

Las mujeres embarazadas o durante el período de lactancia pueden participar en el estudio, ya que la entrevista y la exploración física que le será realizada no implican ningún riesgo para el paciente o su hijo.

¿Recibiré la información que se obtendrá en el estudio?

Si Ud. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

¿Se publicarán los resultados del estudio?

Los resultados de este estudio serán publicados en publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar la identificación de los participantes.

¿Como se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento, Ud. podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos.

Solo el equipo investigador, los monitores del estudio en representación del promotor, y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, a lo exigido por la normativa de nuestro país.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio. Usted no será retribuido por participar.

¿Quién me puede dar más información?

Puede contactar con el Dr. Eduardo Fonseca Capdevila o la Dra. María del Pilar Arévalo Bermúdez, en el teléfono 981178000, ext. 296323 para más información.

Muchas gracias por su colaboración.

ANEXO 3B FOLLA DE INFORMACIÓN AO DOENTE EN GALEGO

FOLLA DE INFORMACIÓN AO/Á PARTICIPANTE NUN ESTUDO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: *“ESTUDIO TRANSVERSAL DE LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO EN EL ÁREA SANITARIA DE A CORUÑA”*

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Eduardo Fonseca Capdevila, Médico Jefe del Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

Este documento ten por obxecto ofrecerlle información sobre un **estudo de investigación** no que se lle invita a participar. Este estudo se está a realizar no Complejo Hospitalario Universitario A Coruña e foi aprobado polo Comité Ético de Investigación Clínica de Galiza.

Se decide participar no mesmo, debe recibir información personalizada do investigador, **ler antes este documento** e facer todas as preguntas que precise para comprender os detalles sobre o mesmo. Se así o desexa, pode levar o documento, consúltalo con outras persoas, e tomar o tempo necesario para decidir se participar ou non.

A participación neste estudo é completamente **voluntaria**. Vd. pode decidir non participar ou, se acepta facelo, cambiar de parecer retirando o consentimento en calquera momento sen obriga de dar explicacións. Asegurámoslle que esta decisión non afectará á relación co seu médico nin á asistencia sanitaria á que Vd. ten dereito.

Cal é o propósito do estudo?

Trátase dun estudo transversal (epidemiolóxico) en pacientes con afectación cutánea por lupus eritematoso, que é unha enfermidade inmunolóxica que pode causar lesións cutáneas de forma exclusiva ou afectar a outros órganos tendo un comportamento sistémico, o que repercute na diminución da calidade de vida das persoas que a padecen. Este estudo ten por obxecto afondar mais no coñecemento desta enfermidade, estudando o comportamento desta, factores que poden predicir a súa aparición, a súa evolución e a súa resposta ao tratamento.

Por que me ofrecen participar a min?

A selección das persoas invitadas a participar depende duns criterios que están descritos no protocolo da investigación. Estes criterios serven para seleccionar á poboación na que se responderá o interrogante da investigación. Vd. é convidado a participar porque cumpre eses criterios.

En que consiste a miña participación?

Consiste nunha entrevista única, na que faránlle unhas preguntas sobre seus datos personais, canto tempo leva padecendo a enfermidade, os tipos de lesións que ten ou que tivo, os tipos de tratamento que recibiu agora e non pasado, e unha exploración física non momento dá mesma. Tamén consultaránse resultados de probas xa realizadas. Non se fará ningún tipo de intervención (programa,

tratamento, técnica, etc). De ningún xeito vostede perderá ou seguimento por parte dous seus médicos especialistas e non se lle modificará ou tratamento que ata agora vén levando.

A súa participación terá unha duración total estimada de 60 minutos.

O promotor ou o investigador poden decidir finalizar o estudo antes do previsto ou interromper a súa participación por aparición de nova información relevante, por motivos de seguridade, ou por incumprimento dos procedementos do estudo.

Que riscos ou inconvenientes ten?

Vostede no tendrá ningún risco físico ou doutro tipo. Débese facer fincapé en que tratase dun estudo, polo tanto, a pauta normal dá asistencia será modificada a conveniencia do paciente e investigador.

Se durante o transcurso do estudo se coñecera información relevante que afecte á relación entre o risco e o beneficio da participación, se lle transmitirá para que poida decidir abandonar ou continuar.

Obtereirei algún beneficio por participar?

Non se espera que Vd. obteña beneficio directo por participar no estudo. O único beneficio buscado, por tanto, é mellorar o coñecemento da enfermidade, coa esperanza de que no futuro teña aplicación.

Que pasa co embarazo e coa lactación?

As mulleres embarazadas ou durante ou período de lactación poden participar non estudo, xa que a entrevista e a exploración física que lle será realizada non implica ningún risco para a paciente e o seu fillo.

Recibireirei a información que se obteña do estudo?

Se Vd. o desexa, facilitaráselle un resumo dos resultados do estudo.

Publicaranse os resultados deste estudo?

Os resultados deste estudo serán publicados en publicacións científicas para a súa difusión, pero non se transmitirá ningún dato que poida levar á identificación dos participantes.

Como se protexerá a confidencialidade dos meus datos?

O tratamento, comunicación e cesión dos seus datos farase conforme ao disposto pola Lei Orgánica 15/1999, de 13 de decembro, de protección de datos de carácter persoal. En todo momento, Vd. poderá acceder aos seus datos, corrixilos ou cancelalos.

Só o equipo investigador, os monitores do estudo en representación do promotor, e as autoridades sanitarias, que teñen deber de gardar a confidencialidade, terán acceso a todos os datos recollidos polo estudo. Poderase transmitir a terceiros información que non poida ser identificada. No caso de que algunha información sexa transmitida a outros países, realizarase cun nivel de protección dos datos equivalente, como mínimo, ao esixido pola normativa do noso país.

Existen intereses económicos neste estudo?

Ou investigador non recibirá retribución específica pola dedicación ao estudo. Vostede non será retribuído por participar.

Quen me pode dar máis información?

Pode contactar con Dr. Eduardo Fonseca Capdevila oa Dra. María del Pilar Arévalo Bermúdez, no teléfono 981178000, ext. 296323 para máis información.

Moitas grazas pola súa colaboración.

ANEXO 4. CARTA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA



Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia
Edificio Administrativo de San Lázaro
15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tlf: 881 546425 Fax: 881 541804
ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Juan Manuel Vázquez Lago, Secretario suplente del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 20/12/2012 el estudio:

Título: Estudio transversal del Lupus Eritematoso Cutáneo en el Área Sanitaria de A Coruña (España)

Promotor: Eduardo Fonseca Capdevila

Código de Registro CEIC de Galicia: 2012/379

Y que este Comité de conformidad con sus Procedimientos Normalizados de Trabajo y tomando en cuenta los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registros, emite un **DICTAMEN FAVORABLE** al estudio propuesto y que se llevará a cabo en:

Centros	Investigadores principales
C.H. Universitario de A Coruña	Eduardo Fonseca Capdevila

En Santiago de Compostela a 07 de enero de 2013
El Secretario suplente

Juan Manuel Vázquez Lago