



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

LUPUS CUTÁNEO CRÓNICO: EPIDEMIOLOGÍA Y REVISIÓN CLÍNICA Y EVOLUTIVA DE CASOS REGISTRADOS EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO DE TERCER NIVEL. PROPUESTA DE PROTOCOLO TERAPÉUTICO

GRADO EN MEDICINA. TRABAJO DE FIN DE GRADO

Presentado por: Laura Pozurama Fernández

Tutor: Jesús Vega Gutiérrez

Cotutor: Daniel Rodríguez Baeza

Departamento de Medicina, Dermatología y toxicología
Servicio de Dermatología

Valladolid, Mayo 2024



ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN	3
3. OBJETIVOS	5
3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES	5
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	5
4. MATERIALES Y MÉTODO	5
4.1. Diseño	5
4.2. Pacientes.....	5
4.3. Muestreo y tamaño muestral	5
4.4. Variables.....	6
4.5. Plan de Análisis	7
4.5.1. Recogida y tratamiento de los datos.....	7
4.5.2. Estadística descriptiva	7
4.5.3. Análisis Bivariante	7
4.6. Aspectos éticos	8
4.7. Limitaciones del estudio	8
4.8. Búsqueda bibliográfica.....	8
5. RESULTADOS	8
6. DISCUSIÓN.....	11
7. CONCLUSIONES.....	17
8. AGRADECIMIENTOS	18
9. BIBLIOGRAFÍA (comprueba que puedas poner tantas)	18
10. ANEXOS.....	20

1. RESUMEN

Introducción: el lupus eritematoso es una enfermedad autoinmune caracterizada por presentar un amplio espectro clínico, siendo las lesiones cutáneas unas de las más comunes. En la etiopatogenia de la enfermedad, se ve implicada una interacción entre factores genéticos, ambientales e inmunológicos, afectando principalmente a mujeres en edad fértil. El lupus cutáneo se clasifica en agudo, subagudo y crónico. El tipo discoide, constituye el subtipo más frecuente, produciendo placas elevadas y eritematosas que dan lugar a hiperpigmentación y atrofia, causando gran morbilidad. El manejo terapéutico actual se basa en una combinación de corticoides o inhibidores de la calcineurina tópicos y de antipalúdicos orales como primera línea. Se encuentran en desarrollo nuevos tratamientos dirigidos a moléculas y vías especialmente implicadas en la patogenia de la enfermedad.

Objetivo: evaluar la respuesta y seguridad de los diferentes tratamientos utilizados en el lupus eritematoso cutáneo crónico mediante el análisis de características clínicas, analíticas e histológicas de los pacientes. Y, en función de los resultados, establecer un algoritmo terapéutico.

Métodos: se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo retrospectivo del total de pacientes diagnosticados de lupus cutáneo crónico tipo discoide por el servicio de anatomía patológica y dermatología en el Hospital Río Hortega de Valladolid en los últimos 10 años. La recogida de datos se llevó a cabo mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes seleccionados.

Resultados y discusión: de los 19 pacientes estudiados, un 52,63% fueron mujeres con una edad promedio de 58,2 años. El 26,32% eran fumadores activos. La localización más frecuente de las lesiones fue en cabeza y cuello (63,16%). Un 52,3% tenía anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y el 26,32% presentaba síntomas sistémicos. La hidroxicloroquina fue el tratamiento sistémico más utilizado (73,68%) con una tasa de respuesta del 64,29%, y la mayoría de los pacientes (89,47%) necesitaron al menos dos líneas de tratamiento para obtener respuesta. Además, un 42,11% recibía tratamiento concomitante con fármacos fotosensibilizantes. Se observó una relación estadísticamente significativa entre la toma de fármacos fotosensibilizantes y la presencia de síntomas sistémicos. Además, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas, los resultados sugirieron que, tanto los pacientes con

síntomas psiquiátricos como los ANA+ podrían haber recibido un mayor número de líneas de tratamiento. No se observaron diferencias en la respuesta con respecto al sexo, la exposición al tabaco y los síntomas sistémicos.

Conclusiones: el lupus discoide es la forma de lupus cutáneo más frecuente. Se trata de una enfermedad crónica y en ocasiones muy desfigurante que requiere de un tratamiento adecuado y precoz. Proponemos un protocolo terapéutico actualizado, que prioriza en primer lugar el cese del hábito tabáquico y el uso de protección solar. Como primera línea se establecen los tratamientos tópicos y la hidroxiclороquina oral, y como segunda línea terapéutica, ya se incluirían los nuevos agentes biológicos como el Anifrolumab, así como los inmunosupresores clásicos.

Palabras clave: lupus cutáneo, discoide, tratamiento.

2. INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso (LE) es un trastorno multiorgánico, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, siendo las lesiones cutáneas las segundas en frecuencia, tras las inflamaciones articulares (un 70-80%, presentarán afectación cutánea durante la evolución de la enfermedad). En su patogenia, se ven implicados múltiples factores, que desencadenan una desregulación autoinmune que concurre en una lesión citológica con depósito de autoanticuerpos e inmunocomplejos. El desarrollo de la enfermedad viene determinado por la interacción entre factores genéticos y ambientales tales como la radiación ultravioleta, el tabaco o algunos fármacos (1).

En cuanto a su frecuencia, aunque puede aparecer en todos los grupos de edad, es más frecuente en mujeres (con una relación 9:1 respecto a los hombres) en edad fértil. (1,2).

La afectación cutánea del LE puede deberse a lesiones específicas, características de esta enfermedad, o a lesiones inespecíficas, que pueden presentarse en otras patologías (vasculitis, úlceras orales, alopecia, síndrome de Raynaud, etc.) (2). Las primeras se engloban en el denominado lupus eritematoso cutáneo (LEC), que a su vez puede ser agudo (LECA), subagudo (LECS) o crónico (LECC). En la actualidad, y debido a la dificultad para establecer diferencias en la morfología y las presentaciones superpuestas, no se dispone de criterios estandarizados de diagnóstico para cada subtipo de LEC; no obstante, suelen diagnosticarse de acuerdo al inicio y curso de los síntomas junto a la presencia de hallazgos clínicos, histológicos y serológicos (2,3).

El subtipo más frecuente dentro del LECC corresponde al lupus discoide (LD), en el que nos centraremos en el presente estudio. Dicha entidad, causa una gran morbilidad en el paciente, dado que su presentación más característica son las placas eritematosas elevadas y escamosas frecuentemente en folículos pilosos, que a menudo dan lugar a hiperpigmentación e inflamación periférica junto con atrofia central, cicatrices, siendo éstas especialmente desfigurantes, y alopecia. Todo ello, afectará de forma significativa a la calidad de vida del paciente, pudiendo ser extremadamente debilitante, y dando lugar incluso a implicaciones psicológicas, las cuales también serán abordadas en dicho estudio (3,4).

Otras formas menos comunes de LECC incluyen, lupus profundo (o paniculitis lúpica), lupus sabañones, lupus eritematoso hipertrófico o lupus tímido (5).

Dado que el lupus eritematoso puede manifestarse en una gran variedad de órganos y tejidos además de la piel, ya mencionada, tales como el cerebro, los riñones, el corazón, los pulmones... hace necesario el estudio y el seguimiento de los pacientes de forma rutinaria para detectar esta progresión. Aproximadamente, un 20% de los pacientes con diagnóstico de LEC progresará a lupus eritematoso sistémico (LES) (6,7).

En este estudio hemos querido abordar el manejo terapéutico de los pacientes con LECC, el cual, será establecido en función de la bibliografía revisada y experiencia en nuestro centro. Para lesiones localizadas, como tratamiento de primera línea, se emplearán corticosteroides e inhibidores de la calcineurina tópicos. En el caso de lesiones generalizadas, graves y/o casos resistentes, se optará por corticosteroides sistémicos o antipalúdicos (hidroxicloroquina, cloroquina...). No obstante, existen numerosas opciones de segunda línea tales como la talidomida, retinoides, dapsona o metotrexato (8).

Actualmente, se encuentran en desarrollo nuevas líneas y protocolos de tratamiento. El conocimiento de la patogénesis molecular de las lesiones cutáneas ha mejorado la comprensión de los mecanismos subyacentes de los tratamientos establecidos, y a su vez, al estudio de terapias dirigidas a células (células B, T o células plasmáticas) y vías de respuesta inmune implicadas en el desarrollo de la enfermedad (8,9).

En esta revisión se abordarán, tanto los aspectos epidemiológicos y clínicos del lupus cutáneo, así como el manejo terapéutico actual, y las nuevas estrategias emergentes en base a la bibliografía disponible y los resultados obtenidos.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS PRINCIPALES

El objetivo principal consiste en la evaluación de la respuesta y seguridad de los diferentes tratamientos utilizados en lupus cutáneo crónico, analizando las características clínicas, analíticas e histológicas de los pacientes atendidos en el Hospital Río Hortega en los últimos 10 años.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Como objetivos secundarios del trabajo se encuentran:

- Recogida y análisis de datos epidemiológicos, clínicos, analíticos e histológicos de los pacientes con lupus discoide atendidos en el hospital Río Hortega entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2022.
- Comparación de la respuesta al tratamiento, definido como la mejoría o resolución de las lesiones cutáneas, entre los diferentes grupos terapéuticos disponibles para el lupus discoide, mediante el análisis estadístico de diferentes variables.
- En función de los resultados, establecer recomendaciones para la elección del tratamiento del lupus discoide, estableciendo un algoritmo terapéutico para dicha enfermedad.

4. MATERIALES Y MÉTODO

4.1. Diseño

Consiste en un estudio observacional descriptivo retrospectivo con pacientes con diagnóstico anatomopatológico de lupus eritematoso cutáneo crónico subtipo discoide, en el periodo comprendido entre 2013 y 2023.

4.2. Pacientes

Los criterios de inclusión para dicho trabajo son los pacientes con diagnóstico de lupus cutáneo crónico tipo discoide recogidos por el Servicio de anatomía patológica y dermatología del Hospital Universitario Río Hortega de Valadolid.

4.3. Muestreo y tamaño muestral

Se han analizado todos los pacientes con diagnóstico de lupus cutáneo crónico discoide, en el periodo comprendido entre 2013 y 2023.

El tamaño muestral obtenido ha sido de 19 pacientes.

La fuente de información que ha sido empleada se basa en las historias clínicas de dichos pacientes, bajo la aprobación del Comité de ética y bajo la supervisión del profesional al cargo. La revisión de las historias se llevó a cabo a partir de la base de datos de los programas SIClínica y JIMENA IV, así como de los datos del Servicio de anatomía patológica del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

4.4. Variables

Se recogieron las siguientes variables para la realización del estudio:

Variables epidemiológicas:

- **Edad:** variable cuantitativa medida en años.
- **Sexo:** variable cualitativa categorizada en varón o mujer.

Variables relacionadas con el estilo de vida:

- **Fumar:** variable cualitativa recogida en 3 categorías: 1 = fumador; 2 = exfumador; 3 = no fumador.

Variables clínicas:

- **Fecha de diagnóstico:** variable cuantitativa expresada como fecha del calendario.
- **Áreas de la piel afectadas:** variable cualitativa recogida en 5 categorías: 1 = Cabeza y cuello; 2 = Tronco; 3 = Extremidades Superiores; 4 = Extremidades Inferiores; 5 = Lupus cutáneo diseminado.
- **Presencia de síntomas sistémicos:** variable cualitativa categorizada en sí o no.
- **Síntomas psiquiátricos:** variable cualitativa categorizada en sí o no.
- **Síntomas digestivos:** variable cualitativa categorizada en sí o no.

Variables analíticas:

- **ANAs:** variable cualitativa categorizada en sí o no
- **Títulos de ANAs:** variable cuantitativa medida en título de anticuerpos.
- **Complemento (C3)/C4:** variable cuantitativa medida en mg/dL.

Variables relacionadas con el tratamiento:

- **Tratamientos:** Según la respuesta a cada uno de ellos, lo hemos analizado como una variable cualitativa recogida en 2 categorías: 1 = Respuesta, 2 = fracaso primario: Tratamiento tópico, Hidroxicloroquina, Cloroquina, Dapsona, Prednisona, Metotrexato, Infiltración.
- **Nº total de tratamientos realizados:** variable cuantitativa

- **Nº de fármacos fotosensibilizantes:** variable cuantitativa

4.5. Plan de Análisis

La recogida de datos se realizará en tres etapas:

4.5.1. Recogida y tratamiento de los datos

La recogida de datos fue realizada y revisada durante los meses de noviembre de 2023 a enero de 2024, usando el programa Microsoft Excel para crear una base de datos.

4.5.2. Estadística descriptiva

La evaluación de la normalidad de las variables cualitativas se llevará a cabo mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Aquellas variables que sigan una distribución normal se describirán como media con su desviación estándar (DE) correspondiente. Las variables de distribución no normal y/o discretas serán descritas como mediana y rango intercuartílico (RIC).

Por otra parte, las variables cualitativas, se describirán a través de una tabla en la que se verán reflejadas las frecuencias absolutas y relativas (expresadas en porcentajes) de sus respectivas categorías.

Finalmente, se usará como representación el gráfico de barras de error.

4.5.3. Análisis Bivariante

Para la realización del análisis entre variables cualitativas, se empleará la prueba de Chi cuadrado, con corrección mediante test exacto de Fisher en el caso de tablas 2*2, o razón de verosimilitud en el caso de que existan más de dos categorías. Dicha elección dependerá de las condiciones de aplicación (frecuencia esperada menor de 5 en más del 20% de las casillas).

Respecto a la evaluación de diferencias entre medias independientes, se utilizó la prueba de T de Student para 2 grupos o el ANOVA para analizar más de 2 grupos (o sus equivalentes no paramétricos, dependiendo de las condiciones de aplicación).

Para el análisis de variables cuantitativas se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (para datos con distribución normal) o el de Spearman (para datos de distribución diferente a la normal).

En todos los casos será informado el nivel de significación estadística, estableciéndose para todas las pruebas realizadas una $p < 0,05$.

4.6. Aspectos éticos

Este proyecto se llevará a cabo en estricto cumplimiento de todas las leyes y normativas vigentes, conforme a los principios éticos internacionales, prestando especial atención a la Declaración de Helsinki (versión Fortaleza, Brasil, 2013) y también a las Normas de Buena Práctica Epidemiológicas de la Internacional Conference of Harmonization.

Cada paciente participante en el estudio se identificará con un número. Se garantizará la absoluta confidencialidad de los datos conforme a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, así como al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 sobre Protección de datos.

Previo a la recogida de datos, se llevó a cabo la presentación y aprobación de este al Comité Ético de investigación (CEIm) de las Áreas de Salud de Valladolid.

Debido al carácter retrospectivo del estudio, sus características y el extenso periodo de estudio, se solicitó al CEIm la exención para la obtención del consentimiento informado, ya que dificultaría considerablemente la realización del trabajo.

4.7. Limitaciones del estudio

La principal limitación del estudio es el bajo tamaño muestral. Dicho tamaño puede condicionar una menor precisión en los resultados con dificultad para detectar diferencias estadísticamente significativas y mayor dificultad para generalizar los resultados a poblaciones más amplias.

4.8. Búsqueda bibliográfica

Para llevar a cabo la revisión bibliográfica, se realizó una búsqueda exhaustiva en la plataforma PubMed, que permite consultar los datos contenidos en la base de datos MEDLINE, utilizando los términos “lupus erythematosus cutaneus” y “therapy”, limitando la búsqueda a los últimos 10 años y a los artículos en español y en inglés.

Se seleccionaron aquellos artículos que aportaron información relevante acerca de las opciones terapéuticas disponibles para el lupus cutáneo crónico, y se excluyeron aquellos artículos centrados en otras formas de lupus cutáneo o lupus eritematoso sistémico.

5. RESULTADOS

En este estudio se recogieron variables relacionadas tanto con características demográficas, como clínicas y terapéuticas de 19 pacientes con lupus cutáneo crónico

tipo discoide. A continuación, se presentarán los hallazgos descriptivos en nuestra población (recogidos en la **tabla 1 Anexos**):

De los 19 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de lupus discoide, un 52,63% (n=10) fueron mujeres y un 47,36% (n=9) fueron hombres, cuyas edades estaban comprendidas entre 36 y 81 años, con una media de 58,2 y una desviación típica de 14,1, siguiendo una distribución normal.

Obtuvimos un porcentaje de 26,32% (n=5) de fumadores activos, frente al 73,68% (n=14) de no fumadores en el momento actual. No obstante, se detalló una distribución más específica donde el 26,32% (n=5) eran fumadores, el 52,63% (n=10) habían fumado en el pasado, y el 15,79% (n=4) no habían fumado nunca.

En cuanto a la localización de las lesiones cutáneas, destacaron como las más frecuentes, las lesiones situadas en cabeza y cuello, con un 63,16% (n=12). Sin embargo; solo un 5,26% (n=1) presentó lesiones únicamente en el tronco, y un 31,58% (n=6) lupus discoide diseminado, definido como lesiones por encima y por debajo del cuello.

Con respecto a la presencia de ANA (Anticuerpos antinucleares), un 52,63% (n=10) de pacientes presentó positividad en algún momento de la historia de la enfermedad, mientras que un 47,37% (n=9) no presentó positividad para los mismos en ningún momento.

Por otro lado, un 26,32% (n=5) de los pacientes estudiados, presentaron síntomas sistémicos, tales como astenia intensa, pérdida de peso, dolor o inflamación de articulaciones; frente a un 73,68% (n=14) de los casos que no presentaron síntomas más allá de las lesiones cutáneas.

Con respecto a las comorbilidades, se identificó que el 52,63% (n=10) de los pacientes presentaba problemas de salud mental.

En la tabla 2 se recoge el análisis descriptivo de los tratamientos que recibió cada uno de los pacientes (**tabla 2 Anexos**).

El 100% (n=19) de los pacientes recibieron algún tipo de tratamiento tópico. De ellos, un 26,3% obtuvieron respuesta, y un 73,7% fracasó. Destacó como tratamiento sistémico más utilizado, la hidroxicloroquina, con la que recibieron tratamiento un 73,68% (n=14) de los pacientes estudiados, la cual se asoció un porcentaje de respuesta del 64,29% (n=9) y un 35,71% (n=5) de fracaso primario. Un 42,11% (n=8) de pacientes fueron tratados con cloroquina, de los cuales respondieron el 50% (n=4).

La dapsona, solamente utilizada en 1 paciente y la infiltración, utilizada en dos pacientes, tuvieron un 100% de fracaso primario. La prednisona y el metotrexato, ambos se emplearon en el 10,52% de los pacientes y tuvieron una tasa de respuesta del 50%.

La mayoría de los pacientes, un 89,47% (n=17) tuvieron que ser tratados con al menos 2 líneas de tratamiento para obtener respuesta. Solo un 10,53% (n=2) respondieron a una sola línea de tratamiento, en este caso tópico.

Un 15,78% (n=3) de los pacientes no respondió a ninguna de las líneas de tratamiento que se llevaron a cabo.

Un 31,58% (n=6) de los pacientes no recibía tratamiento concomitante con fármacos fotosensibilizantes. Un 26,32% (n=5) de pacientes recibía tratamiento con <2 fármacos fotosensibilizantes, mientras que un 42,11% (n=8) de pacientes recibía tratamiento con >=2 fármacos fotosensibilizantes.

Posteriormente se llevó a cabo un exhaustivo análisis estadístico para evaluar la relación entre las distintas variables. Utilizamos una gran variedad de técnicas estadísticas tales como Correlación de Pearson y de Spearman, T de Student, ANOVA y tablas de contingencia para explorar las interacciones entre el número total de tratamientos, el uso de fármacos fotosensibles, el hábito de fumar, el sexo, la presencia de autoanticuerpos nucleares (ANA), síntomas sistémicos y problemas de salud mental.

Al comparar la toma de fármacos **fotosensibilizantes** con la presencia en nuestros pacientes de **síntomas sistémicos** se obtuvieron los siguientes resultados:

De 14 pacientes (73,68%) que no presentaban síntomas sistémicos, se obtuvo una media de 1,14 fármacos fotosensibilizantes y una desviación típica de 1,406; frente a 5 (26,32%) pacientes que sí presentaban síntomas sistémicos, con una media de 2,80 y una desviación típica de 1,483. Por lo tanto, la toma concomitante de fármacos fotosensibilizantes fue superior en el grupo que padecía síntomas sistémicos, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,039$). (**tabla 3**)

	Síntomas sistémicos	N	Media	Desviación típ.
Fármacos fotosensibles	No	14	1,14	1,406
	Sí	5	2,80	1,483

Tabla 3. Correlación entre la presencia de síntomas sistémicos y la toma de fármacos.

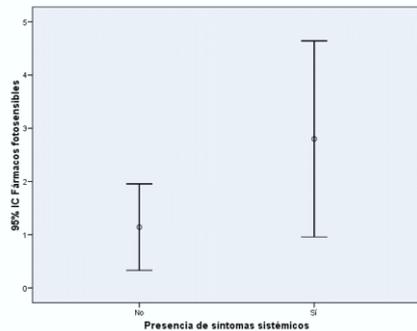


Figura 1. Diagrama que refleja el número de fármacos fotosensibilizantes en relación con la presencia de síntomas sistémicos. Las diferencias mostradas son estadísticamente significativas.

En la **tabla 4** se establece la relación entre la presencia de **ANAs** y distintas variables, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las correlaciones estudiadas. No obstante, aunque no se encontró significación debido al bajo tamaño muestral, se observó que el nº de tratamientos realizados fue superior en el grupo de pacientes con ANAs + ($p = 0,053$).

En la **tabla 5** se establece la relación entre la salud mental y distintas variables. Cabe destacar, que a pesar de que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, se observó que, en el grupo de pacientes con problemas de salud mental, el número de tratamientos realizados fue superior ($p = 0,107$), y también lo fue, el número de fármacos fotosensibilizantes que recibían los pacientes con síntomas psiquiátricos ($p = 0,068$).

No existe correlación estadísticamente significativa entre el número de tratamientos realizados y el número de fármacos fotosensibilizantes. $R = 0,177$, $p=0,469$.

Por otra parte, se analizó la presencia de síntomas sistémicos con la respuesta a tratamiento tópico ($p = 0,257$), respuesta a hidroxiquina ($p = 0,580$) y respuesta a cloroquina ($p = 0,429$). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta al tratamiento. Sin embargo, es probable que aumentando el tamaño muestral obtuviéramos diferencias a favor de que la ausencia de síntomas sistémicos responde mejor al tratamiento tópico y a la cloroquina. También se estudió la relación del sexo y de la exposición al tabaco con la respuesta a los distintos tratamientos, no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas. Los resultados se muestran en las **tablas 6,7,8** respectivamente (**ver anexos**).

6. DISCUSIÓN

El avance en la comprensión de la fisiopatología de las enfermedades inmunomediadas ha permitido una gran mejoría en el arsenal terapéutico para su control. En el caso del lupus eritematoso y, más concretamente del LEC, son especialmente recientes estos

avances, a pesar de lo cual, la fisiopatología de dicha enfermedad no se comprende totalmente. Los datos actuales sugieren una interacción compleja entre la piel, la inmunidad innata y adaptativa, factores genéticos y ambientales que darán lugar al inicio y persistencia de las lesiones (10). Este estudio se centra en la revisión del lupus discoide (LD), que constituye la forma más frecuente del lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC).

Con respecto a la epidemiología de la enfermedad, obtuvimos una mayor proporción de mujeres diagnosticadas de lupus discoide, 52,63% (n=10) con respecto a un 42,11% (n=9) de diagnósticos para los hombres. La revisión de la bibliografía disponible revela que las tasas de incidencia y prevalencia efectivamente son mayores en pacientes de género femenino, sin embargo, dichos estudios informan de una relación mucho mayor que la que hemos obtenido, con una proporción entre mujeres y hombres de hasta 9:1 (5,11).

De los factores ambientales implicados en la patogenia, el más importante es la radiación UV. Aunque aún no se conocen completamente los mecanismos por los que la luz UV empeora las lesiones cutáneas del LEC, sí existe evidencia científica de que la radiación UV produce daño celular, que dará lugar a una respuesta inflamatoria, que conlleva, en último término, muerte celular, liberación de especies reactivas de oxígeno y alteraciones en el ADN. Además del daño celular directo, la luz UV, estimula la liberación de factores proinflamatorios por los mastocitos, que estarán presentes en las lesiones cutáneas (8). Además, está descrita la relación entre la luz UV y el deterioro de las lesiones, así como el desarrollo de brotes de lupus eritematoso sistémico (LES) (12).

En nuestro estudio, hemos obtenido diferencias estadísticamente significativas ($p=0.039$) al comparar la presencia de síntomas sistémicos con la toma de fármacos fotosensibilizantes. Con una media de 1,14 fármacos fotosensibilizantes para los pacientes que no presentaron síntomas sistémicos (n=14), frente a una media de 2,80 fármacos fotosensibilizantes en los que sí los presentaron (n=5).

La fotosensibilidad inducida por fármacos es bien conocida, y representa uno de los efectos adversos más frecuentes, ya sean administrados de forma tópica o sistémica. Este efecto se produce por una interacción entre el propio fármaco y la radiación. La principal responsable de las lesiones cutáneas inducidas por fármacos es la radiación UVA (320-400 nm), debido a que penetra en las capas más profundas de la piel. La luz UVB (290-320 nm) y la luz visible (400-700 nm) se ven menos frecuentemente involucradas (13).

Ninguno de los participantes en el estudio cumplía los criterios de clasificación EULAR/ACR de 2019 para LES (**tabla 9 Anexos**) (14); sin embargo un 26,32% de los pacientes (n=5) si describió la presencia de síndrome general, caracterizado por dolores musculares, articulares, pérdida de peso, astenia o fiebre (15).

Ante estos resultados, se plantean dos posibles interpretaciones: por un lado, podría sugerir que la fotosensibilidad inducida por los fármacos está contribuyendo de forma significativa a la progresión de la enfermedad, agravando los síntomas de los pacientes expuestos. Por otra parte, también se debe considerar la posibilidad de que la progresión del LECC lleve a los pacientes a requerir un mayor número de fármacos para paliar los síntomas, y que, alguno de estos fármacos adicionales sean fotosensibilizantes.

Por otra parte, un 26,32% (n=5) eran fumadores activos, frente a un 52,63% (n=10) de exfumadores y un 15,79% (n=4) de no fumadores. El humo de los cigarrillos se asocia a un aumento de la actividad del LEC, lo que contribuye a una peor calidad de vida. Los pacientes con lupus discoide pueden tener un inicio de la enfermedad más grave. Incluso, aunque existe controversia entre diversos estudios, algunos de ellos hablan de una posible disminución de la eficacia de los fármacos antimaláricos en pacientes fumadores (16). Sin embargo, y debido principalmente al pequeño tamaño de nuestra muestra, en este estudio no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la relación de la respuesta a los distintos fármacos con la exposición al tabaco (**tabla 8 anexos**).

Está descrito, que el lupus eritematoso crónico tipo discoide tiene predilección por zonas fotoexpuestas, tales como la cara, orejas y cuero cabelludo, tal y como hemos obtenido en nuestro estudio, con un 63,16% (n=12) de pacientes con lesiones en cabeza y cuello. No obstante, existen formas descritas menos comunes de afectación más extensa, diseminada, definida como lesiones por encima y por debajo del cuello, para las cuales hemos obtenido un 31,58% (n=6) de pacientes. No es un hallazgo frecuente, que las lesiones se presenten por debajo del cuello, sin estar presentes por encima de él, sin embargo hemos obtenido un paciente (5,26%) que presentaba lesiones únicamente en el tronco (espalda) (3,4).

En la actualidad no existe ningún tratamiento específicamente aprobado para el tratamiento del LEC, no obstante, existen numerosos inmunosupresores e inmunomoduladores usados para tratar a estos pacientes que cuentan con diferentes grados de eficacia y evidencia científica, aunque la resistencia a los tratamientos convencionales es común en este tipo de pacientes (10).

El uso de protección solar de forma estricta y diaria es imprescindible, preferiblemente con protectores solares de amplio espectro. El tratamiento tópico con corticosteroides destaca como tratamiento de primera línea. Como alternativa, se recomienda el uso de inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y pimecrolimus) en pacientes con LD para lesiones activas y en especial las de la cara (3). Siguiendo las recomendaciones propuestas, el 100% de nuestros pacientes recibió tratamiento tópico como primera línea, aunque solo un 26,3% obtuvo una respuesta favorable al mismo.

La inyección intralesional de corticoides se considera que puede ser beneficiosa para pacientes con lupus discoide localizado y refractario al tratamiento, sin embargo, no obtuvimos respuesta satisfactoria en ninguno de nuestros pacientes (17).

Los fármacos antipalúdicos, principalmente hidroxicloroquina y cloroquina, son en el momento actual la piedra angular del tratamiento del LEC (4). Se describe como tratamiento sistémico más utilizado en los pacientes del estudio, la hidroxicloroquina. Fue pautado en el 73,68% (n=14) de los pacientes estudiados, de los cuales respondieron el 64,29% (n=9). Por otra parte, la cloroquina se pautó a un 42,10% (n=8) de los pacientes, de los cuales respondieron un 50% (n=4).

El mecanismo de acción exacto de estos fármacos en el LEC no se conoce completamente, aunque parecen intervenir en la inhibición de los receptores tipo Toll (TLR) y la inhibición de la producción de interferón tipo 1 (IFN-1). A pesar de que estos fármacos asumen un papel fundamental en el manejo terapéutico del lupus, la prescripción de los mismos sigue siendo en gran parte empírica (18).

El uso de corticosteroides sistémicos generalmente se intentará evitar en estos pacientes debido a sus efectos secundarios, sin embargo, se recomiendan en casos de LEC con mucha actividad y/o graves, junto con los antipalúdicos. La dosis habitual se sitúa en torno a 0,5-1 mg/kg durante 2-4 semanas con una posterior reducción de dosis de forma gradual y es recomendable continuar el tratamiento con antipalúdicos u otros ahorradores de corticosteroides durante y después la reducción paulatina de dosis (9). Solamente el 10,52% (n=2) de nuestros pacientes recibieron tratamiento con prednisona y la respuesta fue de un 50%.

Según los estudios disponibles, el metotrexato fue empleado con éxito como fármaco de segunda línea en pacientes con lupus cutáneo subagudo (LECS) y lupus discoide (LD) refractarios (10). En nuestro estudio se empleó en 2 pacientes, refractarias a los tratamientos de primera línea disponibles. Sin embargo, solo 1 de ellas respondió favorablemente.

La dapsona, fue empleada en 1 solo paciente participante en el estudio y constituye otra de las alternativas terapéuticas en casos refractarios. Ha demostrado que induce remisión o mejoría clínicamente significativa cuando se usa en combinación con antipalúdicos o en monoterapia, especialmente en pacientes con LD. No obstante, nuestra paciente no respondió a dicho fármaco.

Existen otras líneas de tratamiento empleadas con menor frecuencia y en casos refractarios de pacientes con lupus, tales como el micofenolato de mofetilo, la lenalidomida o la talidomida (2). Dichos tratamientos no se emplearon en ninguno de los pacientes a estudio.

Resulta destacable mencionar, la relación de anticuerpos antinucleares (ANA) positivos (+) con el número total de tratamientos realizados, dado que, a pesar de no encontrar significación estadística, se observó que el número de tratamientos llevados a cabo en el grupo de pacientes con ANA+ fue superior ($p=0,053$) (tabla 5). La característica inmunológica principal, aunque no exclusiva, del LES, es la producción de ANA. Dichos anticuerpos podrían estar implicados en la producción de citocinas, inflamación y daño tisular, y por tanto, tener un papel directo en las manifestaciones clínicas del LES. Incluso existen datos de ensayos clínicos que revelan que la presencia de ANA puede influir en la respuesta al tratamiento. Sin embargo, no existen datos bibliográficos demostrados que relacionen a los pacientes con LD y ANA+ con peor respuesta al tratamiento (19).

Existe una necesidad sustancial de búsqueda de nuevas terapias para el tratamiento del LEC. Actualmente, la llegada de nuevas alternativas de tratamiento dirigidas y aprobadas para el LES podría allanar el camino hacia opciones terapéuticas más específicas para el LEC (2,20).

Algunas de las terapias ya aprobadas para el manejo terapéutico y que han mostrado evidencia en ensayos clínicos de que podrían mejorar algunas formas de LEC son:

El Anifrolumab, que fue aprobado por la FDA en Julio de 2021 para el tratamiento del LES, es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor del interferón tipo 1 (INF-1). Su evidencia se basa en la implicación de la vía de los interferones (en especial el IFN-1) en el desarrollo de la patogénesis del LES. Dicho fármaco también ha mostrado diferencias estadísticamente significativas en pacientes con afectación cutánea (17,20,21).

Por otro lado, el Belimumab, es un anticuerpo monoclonal humano que se une al factor estimulador del linfocito B (BLyS), el cual, suele estar elevado en pacientes con LES y relacionado con una mayor actividad de la enfermedad. Fue aprobado por la FDA para

el LES en 2011, para el LES pediátrico en 2019 y en 2020 para la nefritis lúpica. Estudios posteriores revelaron que podría resultar beneficioso para el LEC (17,20).

No obstante, existen terapias en desarrollo, como aquellas dirigidas a las células dendríticas (pDC). Estas células se acumulan en las lesiones cutáneas de los pacientes con LES, así como en otros órganos diana. Su función consiste en la secreción de citocinas y mediadores proinflamatorios (entre ellos el IFN tipo 1) implicados en la patogénesis y progresión del LEC (22). Actualmente están en desarrollo dos terapias dirigidas contra estas células: BIIB059, anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido contra el antígeno 2 de las pDC, que ya ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo en ensayos clínicos de fase 2; y VIB7734, otro anticuerpo monoclonal dirigido a un marcador específico de las pDC, frente al cual la mayoría de pacientes con LEC experimentaron una reducción en la actividad clínica en ensayos de fase 1 (20,22,23).

Otros agentes, como la lberdromida, ha mostrado, que los pacientes con LEC subagudo y LEC crónico podrían tener una mayor reducción de la severidad y áreas afectadas. Otras terapias dirigidas a moléculas implicadas en la patogénesis como JAK quinasas, tirosina quinasa esplénica (SYK), interferón γ (IFN γ), IL12 o IL23 fueron evaluadas sin resultados concluyentes por el momento (20,24).

Por último, cabe destacar la importancia de cómo las enfermedades dermatológicas pueden influir de forma significativa en la calidad de vida de los pacientes y cómo en algunos casos se asocian a comorbilidad psiquiátrica. Entre un 10-30% de pacientes con enfermedad dermatológica padecen depresión frente un 4-20% de la población general (25).

Se estudió la posibilidad de que existiera relación entre la presencia de síntomas psiquiátricos y el número de tratamientos realizados por los pacientes, así como la relación con los fármacos fotosensibilizantes y la presencia de síntomas sistémicos. No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, se observó que los pacientes con síntomas psiquiátricos presentaban una media mayor de fármacos fotosensibilizantes ($2,2 \pm 1,54$), lo que podría influir en la severidad de sus lesiones cutáneas ($p = 0,068$). También se observó que, aunque sin significación estadística suficiente ($p = 0,107$) el nº de fármacos utilizados fue superior en el grupo de pacientes con problemas de salud mental.

El lupus discoide (LD) se caracteriza por ser una enfermedad crónica y muy desfigurante, pudiendo causar placas induradas, en ocasiones dolorosas, atrofia, cicatrices, destrucción de los folículos pilosos con placas de alopecia cicatricial etc. (3–

5). Por todo ello, es lógico pensar que la intervención psiquiátrica en este tipo de pacientes puede ser necesaria.

En nuestro estudio obtuvimos que hasta un 52,3% de los pacientes, habían padecido síntomas psiquiátricos en el curso de su enfermedad. Aunque la depresión no se ha caracterizado específicamente en el LEC aislado, sí existen estudios que sugieren una mayor prevalencia de enfermedad depresiva en estos pacientes (25).

En base a nuestras observaciones, existen dos posibles interpretaciones. Por un lado, que, al estar expuestos a mayor número de fármacos fotosensibilizantes, las lesiones cutáneas se agraven de forma importante, causando una disminución considerable de la calidad de vida y por ello un empeoramiento del estado anímico del paciente. Por otra parte, existen estudios recientes que relacionan los estados inflamatorios con la depresión y otras enfermedades psiquiátricas. Dichas hipótesis se basan en la evidencia de que la inflamación es una de las características presentes en la disfunción del sistema nervioso central (SNC), y que durante la exposición a factores estresantes aumenta la expresión de numerosas citocinas y factores proinflamatorios (26).

7. CONCLUSIONES

- El LEC es una enfermedad muy heterogénea con una amplia gama de manifestaciones clínicas, cuya etiopatogenia se encuentra en continua investigación.
- El estudio ha revelado hallazgos que sugieren una relación entre la toma de múltiples fármacos fotosensibilizantes y la presencia de síntomas sistémicos en los pacientes. Dicho hallazgo, se encuentra en línea con estudios precedentes que destacan la radiación UV como factor implicado en la progresión de la enfermedad. Estos resultados subrayan la necesidad de realizar estudios adicionales que confirmen la causalidad entre estas dos variables y evaluar la posibilidad de ajuste de medicación en pacientes polimedicados con el objetivo de minimizar los riesgos asociados.
- Además, se propone un nuevo protocolo de tratamiento (**figura 2**) para el lupus discoide crónico, que, en primer lugar, prioriza el cese del hábito tabáquico y protección solar junto con el uso de corticoides tópicos, inhibidores de la calcineurina e hidroxicloroquina como primera línea. Basándose en los resultados prometedores observados en la literatura existente y en nuestro centro, se sugiere considerar la inclusión del Anifrolumab como segunda línea en asociación con hidroxicloroquina.

- Por último, se ha querido destacar la influencia que podría ejercer el lupus en la calidad de vida de los pacientes, estableciendo una potencial asociación con comorbilidades psiquiátricas. No se encontraron diferencias significativas, probablemente debido al bajo tamaño muestral del que se dispuso, no obstante; llevar a cabo estudios adicionales podría establecer la relación entre las enfermedades dermatológicas, la inflamación y los trastornos psiquiátricos.

8. AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a el Dr. Jesús Vega Gutierrez, al Dr. Daniel Rodriguez Baeza y al Dr. Manuel González Sagrado, por su dedicación y paciencia.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Stull C, Sprow G, Werth VP. Cutaneous Involvement in Systemic Lupus Erythematosus: A Review for the Rheumatologist. *J Rheumatol.* enero de 2023;50(1):27-35.
2. Niebel D, De Vos L, Fetter T, Brägelmann C, Wenzel J. Cutaneous Lupus Erythematosus: An Update on Pathogenesis and Future Therapeutic Directions. *Am J Clin Dermatol.* julio de 2023;24(4):521-40.
3. Lu Q, Long H, Chow S, Hidayat S, Danarti R, Listiawan Y, et al. Guideline for the diagnosis, treatment and long-term management of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun.* septiembre de 2021;123:102707.
4. Vale ECSD, Garcia LC. Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* mayo de 2023;98(3):355-72.
5. Elmgren J, Nyberg F. Clinical aspects of cutaneous lupus erythematosus. *Front Med.* 9 de enero de 2023;9:984229.
6. Curtiss P, Walker AM, Chong BF. A Systematic Review of the Progression of Cutaneous Lupus to Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 11 de marzo de 2022;13:866319.
7. Maz MP, Michelle Kahlenberg J. Cutaneous and systemic connections in lupus. *Curr Opin Rheumatol.* noviembre de 2020;32(6):583-9.
8. Wenzel J. Cutaneous lupus erythematosus: new insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol.* septiembre de 2019;15(9):519-32.
9. Verdelli A, Corrà A, Mariotti EB, Aimò C, Ruffo Di Calabria V, Volpi W, et al. An update on the management of refractory cutaneous lupus erythematosus. *Front Med.* 23 de septiembre de 2022;9:941003.
10. Petty AJ, Floyd L, Henderson C, Nicholas MW. Cutaneous Lupus Erythematosus: Progress and Challenges. *Curr Allergy Asthma Rep.* mayo de 2020;20(5):12.
11. Walker AM, Lu G, Clifton SC, Ogunsanya ME, Chong BF. Influence of Socio-Demographic Factors in Patients With Cutaneous Lupus Erythematosus. *Front Med.* 11 de julio de 2022;9:916134.

12. Klein B, Kunz M. Current concepts of photosensitivity in cutaneous lupus erythematosus. *Front Med.* 25 de agosto de 2022;9:939594.
13. Lozzi F, Di Raimondo C, Lanna C, Diluvio L, Mazzilli S, Garofalo V, et al. Latest Evidence Regarding the Effects of Photosensitive Drugs on the Skin: Pathogenetic Mechanisms and Clinical Manifestations. *Pharmaceutics.* 17 de noviembre de 2020;12(11):1104.
14. Aringer M, Costenbader K, Daikh D. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019. 2019;71(9):1400-12.
15. Zucchi D, Silvagni E, Elefante E, Signorini V, Cardelli C, Trentin F, et al. One year in review Systemic lupus erythematosus: one year in review 2023. *Clin Exp Rheumatol.* 2023;41:997-1008.
16. Lipa K, Zając N, Owczarek W, Ciechanowicz P, Szymańska E, Walecka I. Does smoking affect your skin? *Adv Dermatol Allergol.* 2021;38(3):371-6.
17. Shi H, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM. Treatment of cutaneous lupus erythematosus: current approaches and future strategies. *Curr Opin Rheumatol.* mayo de 2020;32(3):208-14.
18. Petitdemange A, Felten R, Sibilia J, Martin T, Arnaud L. Prescription strategy of antimalarials in cutaneous and systemic lupus erythematosus: an international survey. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* enero de 2021;13:1759720X2110025.
19. Pisetsky DS, Lipsky PE. New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* octubre de 2020;16(10):565-79.
20. Sprow G, Dan J, Merola JF, Werth VP. Emerging Therapies in Cutaneous Lupus Erythematosus. *Front Med.* 11 de julio de 2022;9:968323.
21. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis.* enero de 2024;83(1):15-29.
22. Hartmann S, Biliouris K, Naik H, Rabah D, Stevenson L, Shen C, et al. A clinical population pharmacokinetic/pharmacodynamic model for BIIB059, a monoclonal antibody for the treatment of systemic and cutaneous lupus erythematosus. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* junio de 2020;47(3):255-66.
23. Karnell JL, Wu Y, Mittereder N, Smith MA, Gunsior M, Yan L, et al. Depleting plasmacytoid dendritic cells reduces local type I interferon responses and disease activity in patients with cutaneous lupus. *Sci Transl Med.* 26 de mayo de 2021;13(595):eabf8442.
24. Xie L, Lopes Almeida Gomes L, Stone CJ, Faden DF, Werth VP. An update on clinical trials for cutaneous lupus erythematosus. *J Dermatol.* 15 de marzo de 2024;1346-8138.17161.
25. Hong J, Aspey L, Bao G, Haynes T, Lim SS, Drenkard C. Chronic Cutaneous Lupus Erythematosus: Depression Burden and Associated Factors. *Am J Clin Dermatol.* junio de 2019;20(3):465-75.
26. Jiang H, Zhang M, Wang HQ, Zhang NN, Li XM, Yang XY, et al. Inflammation and Connexin 43 profiles in the prefrontal cortex are relevant to stress susceptibility and resilience in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* abril de 2024;173757.

10. ANEXOS

Tabla 1. Variables clínicas y epidemiológicas.

VARIABLE	DESCRIPCIÓN
SEXO	
Mujer	(10) 52,63%
Hombre	(9) 47,37%
TABACO	
Fumador activo	(5) 26,32%
Exfumador	(10) 52,63%
No fumador	(4) 15,79%
ÁREAS AFECTADAS	
Cabeza y cuello	(12) 63,16%
Tronco	(1) 5,26%
Extremidad Superior	(0) 0%
Extremidad Inferior	(0) 0%
Diseminado	(6) 31,58%
ANAs	
+	(10) 52,63%
-	(9) 47,37%
SÍNTOMAS SISTÉMICOS	
Si	(5) 26,32%
No	(14) 73,68%
SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS	
Si	(10) 52,63%
No	(9) 47,37%

Tabla 2. Variables relacionadas con el tratamiento.

VARIABLE	DESCRIPCIÓN
TRATAMIENTO	(19) 100%
TÓPICO	
Respuesta	(5) 26,3%
Fracaso Primario	(14) 73,7%
HIDROXICLOROQUINA	(14) 73,68%
Respuesta	(9) 64,29%
Fracaso Primario	(5) 35,71%
CLOROQUINA	(8) 42,11%
Respuesta	(4) 50%
Fracaso Primario	(4) 50%
PREDNISONA	(2) 10,52%
Respuesta	(1) 50%
Fracaso primario	(1) 50%
METOTREXATE	(2) 10,52%
Respuesta	(1) 50%

<i>Fracaso Primario</i>	(1) 50%
DAPSONA	(1) 5,26%
<i>Fracaso Primario</i>	(1) 100%
INFILTRACIÓN	(1) 5,26 %
<i>Fracaso Primario</i>	(1) 100%
Nº TOTAL	
TRATAMIENTOS	
< 2	(2) 10,53%
≥ 2	(17) 89,47%
TRATAMIENTO	
CONCOMITANTE CON	
FOTOSENSIBLES	
0	(6) 31,58%
< 2	(5) 26,32%
≥ 2	(8) 42,11%

Tabla 4. Tabla resumen Correlación entre ANAs y distintas variables.

	ANAs		Significación estadística (p)
	-	+	
Síntomas sistémicos	2/9 (22,2%)	3/10 (30%)	0,999
Nº total de tratamientos	1,78 ± 0,44	3,1 ± 1,85	0,053
Fármacos fotosensibles	1,78 ± 1,85	1,40 ± 1,35	0,616

Tabla 5. Tabla resumen Correlación de Salud mental con diferentes variables.

	Salud Mental		Significación estadística (p)
	No	Sí	
Síntomas sistémicos	1/9 (11,1%)	4/10 (40%)	0,303
Nº total de tratamientos	1,89 ± 0,33	3 ± 1,94	0,107
Fármacos fotosensibles	0,89 ± 1,56	2,2 ± 1,54	0,068

Tabla 6. Tabla resumen Correlación entre la presencia de síntomas sistémicos y la respuesta a los distintos tratamientos.

Respuesta al tratamiento	Síntomas sistémicos		Significación estadística (p)
	No	Sí	
Tópico	5/14 (35,7%)	0/5 (0%)	0,257
Hidroxicloroquina	5/9 (55,5%)	4/5 (80%)	0,580
Cloroquina	4/6 (66,6)	0/2 (0%)	0,429

Tabla 7. Tabla resumen Correlación entre el sexo y la respuesta a los distintos tratamientos.

Respuesta al tratamiento	Sexo		Significación estadística (p)
	Hombres	Mujeres	
Tópico	4/9 (44,4%)	1/10 (10%)	0,141
Hidroxicloroquina	2/4 (50%)	7/10 (70%)	0,580
Cloroquina	3/4 (75%)	1/4 (25%)	0,486

Tabla 8. Tabla resumen Correlación entre la exposición al tabaco y la respuesta a los distintos tratamientos.

Respuesta al tratamiento	Fumar			Significación estadística (p)
	Fumador	Exfumador	No fumador	
Tópico	1/5 (20%)	3/10 (30%)	0/3 (0%)	0,397
Hidroxicloroquina	2/5 (40%)	5/6 (83,3%)	2/3(66,7%)	0,318
Cloroquina	0/3 (0%)	4/5 (80%)	-	-

Tabla 9. Clasificación de criterios de lupus eritematoso sistémico EULAR/ACR 2019.

2019 European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) classification criteria for systemic lupus erythematosus

The entry criterion is necessary to classify SLE.	
Entry criterion:	
<ul style="list-style-type: none"> ANA at a titer of $\geq 1:80$ on HEp-2 cells or an equivalent positive test (ever).* 	
At least 1 clinical criterion required to classify SLE. Additional additive (clinical or immunology) criteria are counted toward the total score.	
Additive criteria:	
<ul style="list-style-type: none"> Do not count a criterion if there is a more likely explanation than SLE. Occurrence of a criterion on ≥ 1 occasion is sufficient. Criteria need not occur simultaneously. Within each domain (eg, mucocutaneous, complement proteins), only the highest-weighted criterion is counted toward the total score if more than 1 is present.† 	
Clinical domains and criteria	Weight
Constitutional	
Fever	2
Hematologic	
Leukopenia	3
Thrombocytopenia	4
Autoimmune hemolysis	4
Neuropsychiatric	
Delirium	2
Psychosis	3
Seizure	5
Mucocutaneous	
Nonscarring alopecia	2
Oral ulcers	2
Subacute cutaneous or discoid lupus	4
Acute cutaneous lupus	6
Serosal	
Pleural or pericardial effusion	5
Acute pericarditis	6
Musculoskeletal	
Joint involvement	6
Renal	
Proteinuria >0.5 g per 24 hours	4
Renal biopsy Class II or V lupus nephritis	8
Renal biopsy Class III or IV lupus nephritis	10
Immunology domains and criteria	Weight
Antiphospholipid antibodies	
Anti-cardiolipin antibodies or anti-beta-2GP1 antibodies or lupus anticoagulant	2
Complement proteins	
Low C3 or low C4	3
Low C3 and low C4	4
SLE-specific antibodies	
Anti-dsDNA antibody [‡] or anti-Smith antibody	6
A total score of ≥ 10 and ≥ 1 clinical criterion are required to classify SLE.	
Total score	

SLE: systemic lupus erythematosus; ANA: antinuclear antibody; HEp-2: human epithelial type 2; anti-beta-2GP1: anti-beta-2 glycoprotein 1; anti-dsDNA: anti-double-stranded DNA.

* If ANA is absent, do **not** classify as SLE.

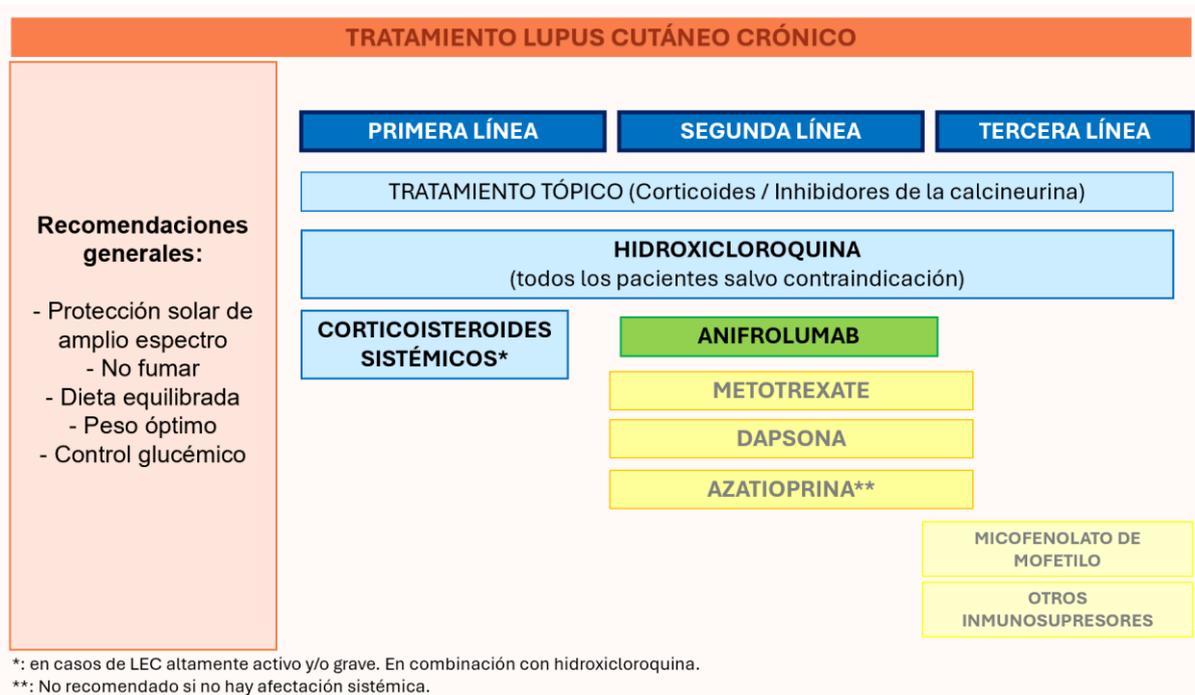
† Additional criteria within the same domain will not be counted.

‡ In an assay with 90% specificity against relevant disease controls.

From: Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71(9):1400-1412. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/art.40930>. Copyright © 2019 American College of Rheumatology. Adapted with permission of John Wiley & Sons Inc. This image has been provided by or is owned by Wiley. Further permission is needed before it can be downloaded to PowerPoint, printed, shared or emailed. Please contact Wiley's permissions department either via email: permissions@wiley.com or use the RightsLink service by clicking on the 'Request Permission' link accompanying this article on Wiley Online Library (<https://onlinelibrary.wiley.com/>).

UpToDate®

Figura 2. Algoritmo de protocolo terapéutico





LUPUS CUTÁNEO CRÓNICO: Epidemiología y revisión clínica y evolutiva en un hospital de tercer nivel. Propuesta de protocolo terapéutico.

Autora: Laura Pozurama Fernández. **Tutor:** Jesús Vega Gutiérrez. **Cotutor:** Daniel Rodríguez Baeza
Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid

INTRODUCCIÓN

- El **lupus eritematoso (LE)** es un trastorno multiorgánico con amplio espectro de manifestaciones clínicas siendo las lesiones cutáneas las segundas en frecuencia. Más frecuente en **mujeres de edad fértil**.
- En su patogenia se ve implicada una interacción entre **factores genéticos, ambientales e inmunológicos**.
- El lupus cutáneo puede ser agudo, subagudo o crónico. Dentro del crónico, el subtipo más frecuente el **tipo discoide**, que consiste en placas eritematosas elevadas y escamosas que dan lugar a hiperpigmentación e inflamación periférica, junto con atrofia central, cicatrices y alopecia, causando gran morbilidad.
- El **tratamiento** actualmente se basa en corticosteroides e inhibidores de la calcineurina tópicos, antipalúdicos e inmunosupresores.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Estudio **observacional descriptivo retrospectivo**.
- 19** **pacientes** con diagnóstico anatomopatológico de lupus discoide entre 2013-2023.
- El **objetivo** es evaluar la respuesta a los diferentes tratamientos mediante el análisis de características epidemiológicas, clínicas y analíticas de los pacientes.
- En función de los resultados elaborar una **propuesta de protocolo terapéutico**.

RESULTADOS

VARIABLE	DESCRIPCIÓN
SEXO	
Mujer	52,63%
Hombre	42,11%
TABACO	
Fumador activo	26,32%
Exfumador	52,63%
No fumador	15,79%
ÁREAS AFECTADAS	
Cabeza y cuello	63,16%
Tronco	5,26%
Extremidad Superior	0%
Extremidad Inferior	0%
Diseminado	31,58%
ANAs	
+	52,63%
-	47,37%
SÍNTOMAS SISTÉMICOS	
Si	26,32%
No	73,68%
SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS	
Si	52,3%
No	47,36%

VARIABLE	DESCRIPCIÓN
TRATAMIENTO TÓPICO	100%
Respuesta	26,3%
Fracaso Primario	73,7%
HIDROXICLOROQUINA	73,68%
Respuesta	64,29%
Fracaso Primario	35,71%
CLOROQUINA	42,11%
Respuesta	50%
Fracaso Primario	50%
PREDNISONA	10,52%
Respuesta	50%
Fracaso primario	50%
METOTREXATE	10,52%
Respuesta	50%
Fracaso Primario	50%
DAPSONA	5,26%
Fracaso Primario	100%
INFILTRACIÓN	5,26%
Fracaso Primario	100%
Nº TOTAL TRATAMIENTOS	
< 2	10,53%
≥ 2	89,47%
FOTOSENSIBILIZANTES	
0	31,58%
< 2	26,32%
≥ 2	42,11%

✓ Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas, los resultados sugirieron que, tanto los pacientes con **síntomas psiquiátricos** como los **ANA+** podrían haber recibido **mayor nº de tratamientos**.

	Salud Mental		(p)
	No	Si	
Síntomas sistémicos	1/9 (11,1%)	4/10 (40%)	0,303
Nº total de tratamientos	1,89 ± 0,33	3 ± 1,94	0,107
Fármacos fotosensibilizantes	0,89 ± 1,56	2,2 ± 1,54	0,068

	ANAs		(p)
	-	+	
Síntomas sistémicos	2/9 (22,2%)	3/10 (30%)	0,999
Nº total de tratamientos	1,78 ± 0,44	3,1 ± 1,85	0,053
Fármacos fotosensibilizantes	1,78 ± 1,85	1,40 ± 1,35	0,616

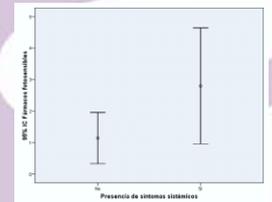
✓ No se observaron diferencias en la respuesta a los diferentes tratamientos en relación con el sexo, el tabaco y los síntomas sistémicos.

Respuesta al tratamiento	Síntomas sistémicos		(p)
	No	Si	
Tópico	5/14 (35,7%)	0/5 (0%)	0,257
Hidroxicloroquina	5/9 (55,5%)	4/5 (80%)	0,580
Cloroquina	4/6 (66,6%)	0/2 (0%)	0,429

Respuesta al tratamiento	Sexo		(p)
	Hombres	Mujeres	
Tópico	4/9 (44,4%)	1/10 (10%)	0,141
Hidroxicloroquina	2/4 (50%)	7/10 (70%)	0,580
Cloroquina	3/4 (75%)	1/4 (25%)	0,486

Respuesta al tratamiento	Fumar			(p)
	Fumador	Exfumador	No fumador	
Tópico	1/5 (20%)	3/10 (30%)	0/3 (0%)	0,397
Hidroxicloroquina	2/5 (40%)	5/6 (83,3%)	2/3 (66,7%)	0,318
Cloroquina	0/3 (0%)	4/5 (80%)	-	-

Fármacos fotosensibilizantes	Síntomas sistémicos		N	Media	Desviación tp.
	No	Si			
	14	5		1,14	1,406
				2,80	1,483



✓ La **toma concomitante de fármacos fotosensibilizantes fue superior en el grupo que padecía síntomas sistémicos**, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,039$).

CONCLUSIONES

El lupus discoide es una enfermedad crónica, en ocasiones muy desfigurante que requiere un tratamiento adecuado y precoz.

Ha destacado el papel de la radiación UV como factor implicado en la progresión de la enfermedad. Así como la importancia en la revisión de los tratamientos crónicos de los pacientes.

Destaca el impacto en la calidad de vida, estableciéndose una posible asociación con comorbilidad psiquiátrica.

Propuesta de protocolo terapéutico actualizado:

TRATAMIENTO LUPUS CUTÁNEO CRÓNICO

PRIMERA LÍNEA	SEGUNDA LÍNEA	TERCERA LÍNEA
TRATAMIENTO TÓPICO (Corticoides / Inhibidores de la calcineurina)		
HIDROXICLOROQUINA (todos los pacientes salvo contraindicación)		
CORTICOSTEROIDES SISTÉMICOS*	ANIFROLUMAB	
	METOTREXATE	
	DAPSONA	
	AZATIOPRINA**	
		MICOFENOLATO DE MOFETILO
		OTROS INMUNOSUPRESORES

*: en casos de LEC altamente activo y/o grave. En combinación con hidroxicloroquina.
**: No recomendado si no hay afectación sistémica.

BIBLIOGRAFÍA

- Petty AJ, Floyd L, Henderson C, Nicholas MW. Cutaneous Lupus Erythematosus: Progress and Challenges. Curr Allergy Asthma Rep. mayo de 2020;20(5):12.
- Vale ECSD, Garcia LC. Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. An Bras Dermatol. mayo de 2023;98(3):355-72.
- Maz MP, Marrens JWS, Hannoudi A, Reddy AL, Hile GA, Kahlenberg JM. Recent advances in cutaneous lupus. J Autoimmun. octubre de 2022;132:102865.
- Niebel D, De Vos J, Fetter T, Brägelmann C, Wenzel J. Cutaneous Lupus Erythematosus: An Update on Pathogenesis and Future Therapeutic Directions. Am J Clin Dermatol. julio de 2023;24(4):521-40.
- Elmgren J, Nyberg F. Clinical aspects of cutaneous lupus erythematosus. Front Med. 9 de enero de 2023;9:984229.
- Fanouraki A, Kostopoulou M, Andersen J, Aringer M, Arnaud L, Bae SC, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. Ann Rheum Dis. enero de 2024;83(1):1-29.