

**GOBIERNO
FEDERAL**



SALUD

SEDENA

SEMAR

**Guía de Referencia
Rápida**

**Diagnóstico y Tratamiento de
Lupus Eritematoso
Mucocutáneo**

GPC

Guía de Práctica Clínica

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-533-11**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

L93 Lupus Eritematoso

L93.0 Lupus Discoide

L93.1 Lupus eritematoso cutáneo subagudo

L 93.2 Otros lupus eritematoso local

GPC

Diagnóstico y Tratamiento de Lupus Eritematoso Mucocutáneo

ISBN en trámite

DEFINICIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad inflamatoria, crónica e incapacitante, que afecta la supervivencia y la calidad de vida del paciente, debido al compromiso heterogéneo en distintos órganos y sistemas. Constituye una enfermedad de distribución mundial, que afecta a todas las razas, tiene predominio por el sexo femenino en la proporción de 9:1, se manifiesta en cualquier edad, siendo más frecuente en la etapa productiva y reproductiva de la vida. En la etiopatogenia de la enfermedad intervienen factores genéticos, hormonales, ambientales e inmunológicos con participación de la respuesta inmune innata y adaptativa, producción de diversos auto anticuerpos específicos y complejos inmunes que producen daño de los tejidos blanco.

CLASIFICACIÓN

- De acuerdo con la morfología clínica, duración de las lesiones individuales y los hallazgos del examen histopatológico, las lesiones cutáneas de Lupus Eritematoso (LE) se clasifican en dos grupos: lesiones específicas y lesiones no específicas.
- Las lesiones cutáneas específicas (aquellas que muestran hallazgos histológicos específicos de lupus eritematoso) se subdividen tres grupos: LE cutáneo agudo (LECA), LE cutáneo subagudo (LECSA) y LE cutáneo crónico (LECC).
- Las manifestaciones cutáneas no específicas, son lesiones que se pueden presentar en enfermedades no relacionadas con lupus eritematoso y que por sí solas no establecen el diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo (LEC), entre estas se incluyen: vasculitis cutánea, livedo reticularis, fenómeno de Raynaud, alopecia difusa, telangiectasias periungueales, eritema pernicio, fotosensibilidad, esclerodactilia, anetoderma, tromboflebitis, nódulo reumatoide, urticaria, eritromelalgia y eritema multiforme.

DIAGNÓSTICO

- El Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA) se presenta clínicamente en 2 formas: a) localizada (variedad más frecuente), conocida como exantema malar o en alas de mariposa y b) generalizada o erupción maculo papular o morbiliforme (5- 10%).
- El LECA se presenta con mayor frecuencia en mujeres con relación a hombres (relación 8:1). Las lesiones de LECA curan sin dejar atrofia, cicatrices residuales o telangiectasias. Sin embargo, la hiperpigmentación / hipopigmentación puede persistir tiempo después de que la inflamación activa

ha disminuido. Se ha descrito mayor frecuencia de anticuerpos anti-RNP en pacientes con LECA en relación a otros tipos de LEC.

- Los hallazgos histopatológicos distintivos en LECA, ocurren en las formas más persistentes e incluyen daño en los queratinocitos, edema en dermis superior y un infiltrado linfocítico perivascular en el tercio superior de la dermis. En ocasiones hay polvo nuclear y vasos dilatados con extravasación de eritrocitos; se puede encontrar depósitos de mucina en la dermis reticular.
- Cuando las lesiones del LECA se limitan a la cara, se sugiere realizar diagnóstico diferencial con quemadura solar, rosácea, dermatitis seborreica, fotosensibilidad por fármacos, eccema, dermatomiositis, exantema lúpico, fotoalergia/fototoxia, toxicodermia, exantema viral y eccema generalizado.
- El rash maculo papular lúpico es una manifestación poco frecuente (5-10%), que suele desarrollarse tras una exposición solar y de forma simultánea con exacerbaciones del LES. Se manifiesta como una erupción pruriginosa y simétrica formada por máculo-papulas eritematovioláceas confluentes, ocasionalmente purpúricas, localizadas preferentemente en la mitad superior del cuerpo.
- En LESCA, aproximadamente el 80% de los pacientes desarrollan lesiones cutáneas sobre el tronco y extremidades torácicas, mientras que en el 20%, las lesiones se presentan en cara y cuero cabelludo.
- Las lesiones de LECSA suelen ser extensas, no induradas y no producen atrofia cutánea o cicatrices residuales. Las lesiones se distribuyen en áreas fotoexpuestas: V del escote, tercio superior de la espalda, superficies laterales del cuello, región facial, dorso de manos, dedos y en superficie extensora de los brazos. La cara y el cuero cabelludo se involucran con menor frecuencia.
- Se han descrito 2 formas clínicas de LECSA: a.) papulo- descamativa psoriasiforme (más frecuente que se asocia a afección sistémica y b.) anular-policíclica se manifiesta con placas de bordes eritemato descamativos, ocasionalmente pseudovesiculosas y con costras, que confluyen formando placas policíclicas. Si bien en la mayoría de los pacientes predomina una de las dos variantes, ambas pueden observarse simultáneamente en un mismo individuo.
- Las alteraciones histopatológicas más frecuentes en LECSA incluye: queratinocitos necróticos, atrofia epidérmica, degeneración hidrópica de la capa basal e infiltrado linfocítico perivascular con dermatitis de interfaz. Es frecuente el depósito de inmunoglobulinas y C3 en la unión dermoepidérmica de la piel. Los folículos pilosos generalmente no son afectados.
- Aproximadamente el 50% de los pacientes con LECSA cumple 4 o más criterios de clasificación LES del Colegio Americano de Reumatología. Los pacientes con LECSA en comparación a los pacientes con LECC tienen mayor prevalencia de artralgias, xeroftalmia, artritis y nefropatía.
- Los pacientes con LESCA difieren significativamente de los pacientes con LES, en que presentan menor involucro renal, serositis, artritis, así como una rara presencia de anticuerpos anti-DNA.
- Los pacientes con LESCA en comparación a los pacientes con LECC, tienen una mayor prevalencia de leucopenia, linfopenia, proteinuria, factor reumatoide, elevación de velocidad de sedimentación globular, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-Ro y disminución de C3 y C4. En pacientes con LECSA es común encontrar anticuerpos anti-Ro/SSA y anticuerpos antinucleares entre el 70 y 90%.
- La variante papulo descamativa del LECSA debe diferenciarse de psoriasis y eccemas fotosensibles, mientras que la variante anular policíclica debe diferenciarse de algunas entidades que cursan con lesiones eritemato descamativas anulares o policíclicas (dermatofitosis, eritema anular centrífugo, granuloma anular, eritema anular asociado al síndrome de Sjögren, liquen plano anular y eritema multiforme).
- El LECC es la variedad más frecuente de LEC y se caracteriza por una evolución crónica benigna. Las variantes clínicas de LECC incluyen: Lupus eritematoso discoide (LED), lupus eritematoso

hipertrófico o verrugoso, paniculitis lúpica, lupus pernio, lupus tumidus.

- El LECC es dos a tres veces mas frecuente que LES, tiene un curso clínico menos grave y mejor pronóstico que LES, habitualmente se presenta entre los 20 y 40 años de edad. En pacientes con LECC es frecuente observar la presencia de anticuerpos anti-Ro (SSA). anti-La (SSB) y factor reumatoide.
- El LED es la manifestación más frecuente del LECC y suele observarse en mujeres entre la cuarta y quinta década de la vida. Clínicamente se manifiesta por pápulas eritematosas, elevadas e induradas o placas bien delimitadas, queratósicas, con o sin signo de la alfombra de tachuelas, taponamiento folicular y telangiectasias. Estas placas pueden ser de tamaño variable, en distribución simétrica, localizadas en zonas fotoexpuestas (especialmente en la cara –dorso de nariz, mejillas, labios, pabellones auriculares–, brazos, nuca, V del escote, espalda y dorso de las manos).
- Las lesiones de LED evolucionan a la formación de cicatrices residuales con atrofia central y unos bordes eritematosos de límites netos. Pueden asociarse con hipopigmentación central e hiperpigmentación periférica, especialmente en pacientes de piel oscura. En el cuero cabelludo suelen dar lugar a placas de alopecia irreversible. Según la extensión y la distribución de las lesiones, se distinguen 2 variantes: LED localizado (70%) y generalizado (30%).
- El LED localizado es la forma más frecuente, se caracteriza por placas simétricas en la cara (74%; con frecuencia “en alas de mariposa”), cuero cabelludo (20%) y pabellones auriculares (17%).
- Un 25 a 40% de los pacientes con LED presentan remisión espontánea y un 5% a 10% desarrolla LES. En el 35% de los pacientes con LED se detectan anticuerpos antinucleares, generalmente con un patrón homogéneo, particularmente en pacientes con una enfermedad de larga evolución, en formas cutáneas generalizadas y en pacientes de edad avanzada. También se detectan anticuerpos anti-ADN de cadena sencilla en el 20% de los pacientes con LED, especialmente en formas extensas y progresivas.
- En el LED tardío, el infiltrado inflamatorio es escaso, existe atrofia epidérmica con pérdida de la red de crestas con alteración vacuolar y dermatitis de interfaz leve con fibroesclerosis dérmica; la membrana basal se encuentra engrosada y en ocasiones tortuosa a todo lo largo de la unión folículodérmica.
- En pacientes con LED generalizado o con exacerbación de las lesiones localizadas que presentan fenómeno de Raynaud, se recomienda reevaluar el caso para investigar progresión a LES y presencia de anticuerpos anti-DNA.
- El diagnóstico diferencial de las lesiones incipientes de LED se debe establecer con erupción polimorfa lumínica, sarcoidosis o lupus vulgar, mientras que las lesiones de LED completamente desarrolladas, deben diferenciarse de liquen plano y sarcoidosis.
- El Lupus eritematoso hipertrófico o verrugoso, representa el 2% de LECC, generalmente se asocia a lesiones de LED. Suele manifestarse con placas eritematosas hiperqueratósicas, con descamación superficial blanco-amarillenta. Las lesiones se localizan en la superficie extensora de las extremidades, el tercio superior de la espalda y en la cara, suelen ser de evolución crónica, resistentes a los tratamientos convencionales y no se detectan alteraciones inmunológicas, excepcionalmente desarrollan enfermedad sistémica.
- La paniculitis lúpica o lupus eritematoso profundo, suele observarse en mujeres de edad media, se caracteriza por nódulos subcutáneos o placas infiltradas, de bordes bien definidos, persistentes, indoloras, en número y tamaño variables, con una superficie cutánea de aspecto normal y sin tendencia a la ulceración. Se localizan en la cabeza, el cuello, la región deltoidea de los brazos, la pared abdominal, los muslos y glúteos. Suelen presentar una evolución crónica, con remisiones y

recurrencias ocasionales. No suele asociarse a alteraciones serológicas características.

- El lupus profundo es una enfermedad inflamatoria de la grasa subcutánea que se presenta en el 10% de pacientes con LES y hasta en el 33% de pacientes con LED. Se observa hipergamaglobulinemia hasta en el 42% de los casos e hipocomplementemia total o de C4 en el 22%.
- Los hallazgos histopatológicos de la paniculitis incluyen un infiltrado linfocitario denso perivascular en la dermis profunda y una paniculitis lobulillar primaria (linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y en ocasiones polvo nuclear). Ocasionalmente se evidencian los folículos linfoides y los centros germinales. Los depósitos de mucina están en la dermis reticular y en ocasiones en el tejido subcutáneo, hay necrosis grasa (células espumosas, fibroesclerosis y calcificación de los adipocitos).
- El lupus pernio representa una variante poco frecuente de LEC, que se caracteriza clínicamente por pápulas eritematovioláceas, discretamente infiltradas al tacto, pruriginosas o dolorosas, localizadas en las regiones acrales (dedos de manos y pies, talones, área gemelar, rodillas, codos, nariz y pabellones auriculares). Las lesiones pueden presentar hiperqueratosis superficial, ocasionalmente se ulceran y suelen empeorar con la exposición a bajas temperaturas. En algunos pacientes se ha detectado ANA con un patrón homogéneo o espiculado, anticuerpos anti-Ro, anti-ADN y anticoagulante lúpico. No se detectan crioglobulinas ni crioglobulinas.
- El lupus tumidus, se observa con mayor frecuencia en varones, clínicamente se caracteriza por la aparición de placas eritemato edematosas, bien delimitadas, de bordes sobre elevados, localizadas en zonas fotoexpuestas como la cara y el tercio superior del tronco, suelen presentar una intensa fotosensibilidad. A diferencia de las lesiones típicas del LED, la superficie es lisa y brillante, no se observa hiperqueratosis folicular. En un 10% de estos pacientes se detectan ANA y la inmunofluorescencia directa en las lesiones suele ser negativa.
- Los hallazgos histológicos tempranos de las lesiones cutáneas de LE muestran un escaso infiltrado linfocitario perivascular superficial con neutrófilos y en ocasiones polvo nuclear por debajo de la unión dermoepidérmica (UDE); queratinocitos necróticos, vacuolización focal de la basal (degeneración hidrópica) y depósitos de mucina entre los haces de colágeno en la dermis reticular.
- Las lesiones totalmente desarrolladas presentan infiltrados linfocitarios perianexiales y perivasculares de moderados a densos en la dermis reticular y papilar, con depósitos abundantes de mucina, adelgazamiento focal o continuo de la epidermis con apariencia empañada de la unión dermoepidérmica, degeneración vacuolar de la basal, necrosis individual de los queratinocitos, marcado engrosamiento de las membranas basales, hiperqueratosis marcada, tapones foliculares e incontinencia pigmentaria de la dermis superficial.
- En las lesiones tardías el infiltrado inflamatorio disminuye, hay atrofia epidérmica con pérdida de la red de crestas, alteración vacuolar de las células basales, marcado engrosamiento de la membrana basal, dermatitis de interfaz moderada, fibroesclerosis dérmica con atrofia folicular y depósito abundante de mucina.
- El estudio histológico de las lesiones tiene un papel clave en el diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo (LEC), por lo que es indispensable realizar una correlación clínico-patológica.
- Se recomienda repetir la biopsia si hay cambios en la morfología clínica de las lesiones o si falta de respuesta al tratamiento.
- Ante la sospecha clínica de una lesión cutánea específica de LEC debe realizarse una biopsia cutánea, tanto para estudio histopatológico convencional como para un estudio de inmunofluorescencia directa con el objetivo de detectar depósitos de inmunoglobulinas (Ig G, Ig A, Ig M) o complemento en la unión dermoepidérmica.
- Recomendamos que las biopsias sean revisadas por un dermatopatólogo o un patólogo con amplia

experiencia en la histopatología de piel.

- Las lesiones cutáneas no específicas suelen indicar enfermedad sistémica y ocasionalmente pueden ser indicadores de actividad. Según el contexto histopatológico y si hay afección vascular, pueden diferenciarse en lesiones con afección vascular y sin afección vascular.
- Las lesiones cutáneas no específicas en LE, con afección vascular incluyen vasculitis, trombosis (tromboflebitis de repetición, úlceras en piernas, hemorragias en astilla subungueales, nódulos, livedo reticular) y otras (fenómeno de Raynaud, eritromelalgia, atrofia blanca [vasculitis livedoide], telangiectasias).
- Las manifestaciones clínicas de vasculitis en LE pueden ser: púrpura palpable (la más frecuente), lesiones urticariformes persistentes o vasculitis urticariforme, nódulos, petequias, infartos puntiformes digitales, gangrena periungueal y úlceras en las piernas.
- La púrpura palpable se caracteriza clínicamente por una erupción simétrica de múltiples pápulas purpúricas habitualmente localizadas en las extremidades pélvicas, es más frecuente en mujeres. Dichas lesiones corresponden a una vasculitis leucocitoclástica (vasos de pequeño calibre) y son la forma clínica más frecuente observada dentro del contexto de un LES.
- En los casos de púrpura palpable, el diagnóstico diferencial debe establecerse con enfermedades que ocasionan lesiones purpúricas no palpables (pseudovasculitis), diátesis hemorrágicas (p. ej., secundaria a trombocitopenia), púrpuras pigmentarias crónicas, toxicodermias purpúricas, entre otras.
- Las lesiones urticariformes persistentes o vasculitis urticariforme corresponden a placas urticariformes dolorosas persistentes de aspecto purpúrico que permanecen estables en la misma localización durante más de 24 horas y que suelen asociarse a hipocomplementemia, anticuerpos anti-C1q y lesiones pulmonares.
- Las lesiones nodulares corresponden a nódulos inflamatorios dolorosos, habitualmente localizados en las extremidades pélvicas, asociados o no a livedo reticularis. Pueden presentar ulceración central y resolverse dejando cicatrices residuales. Las lesiones nodulares subcutáneas inflamatorias deben plantear el diagnóstico diferencial con las distintas formas de paniculitis (eritema nudoso, vasculitis nodular).
- Los pacientes con vasculitis cutánea tienen una mayor frecuencia de rash malar, fotosensibilidad, fenómeno de Raynaud y presencia de anticuerpos anti proteína ribosomal P.
- El livedo reticularis es una manifestación clínica relativamente frecuente que consiste en anillos maculares violáceos interconectados que toman un aspecto reticulado. En la mayoría de los casos se trata de un proceso benigno, relacionado con la exposición al frío.
- La presencia de úlceras persistentes en el contexto de LE, obliga a la práctica de exploraciones complementarias (eco-Doppler, biopsia del borde de la úlcera, estudio de coagulación, cultivos) con el objetivo de establecer un diagnóstico etiológico: insuficiencia vascular arterial o venosa, pioderma gangrenoso, vasculitis, infecciones cutáneas, síndromes de hipercoagulabilidad.
- El Fenómeno de Raynaud se detecta entre el 10 - 45% de los pacientes con LES y puede preceder en varios años a su desarrollo.
- Dentro de las lesiones mucocutáneas no específicas de LE sin afección vascular, se encuentran las lesiones orales (aftas, úlceras, placas liquenoides, erosiones) y alopecia. Otras lesiones incluyen: fotosensibilidad, urticaria, poiquilodermia.
- La alopecia no cicatrizal se presenta en el 40 al 70% de los pacientes con LES, entre la etiología se incluye el cabello lúpico, por efluvio telógeno y alopecia areata.

- La alopecia en LES se caracteriza por una caída difusa del pelo. El cuero cabelludo mantiene un aspecto normal y sin la formación de cicatrices residuales. Característicamente se desarrolla un borde de pelo corto y frágil de medio centímetro en las regiones frontal y temporal conocido como “pelo lúpico”.
- La fotosensibilidad se observa en el 30-40% de pacientes con LED, el 65-80% de los pacientes con LECSA y en el 25-30% de los pacientes con LECA. Se produce sobre todo por la radiación ultravioleta B y en menor grado por la A y la visible. La fotosensibilidad puede expresarse como una quemadura solar y/o como una exacerbación de LEC o de LES tras la exposición solar.
- La frecuencia de afectación de la mucosa oral en LE se ubica entre 20 y 25% de los casos para los pacientes LEC y del 50% para aquellos con LES.
- Las lesiones de la mucosa oral se pueden clasificar en eritematosas, discoides y de tipo ulcerativo. Los sitios más afectados son la mucosa bucal, el paladar duro y el borde labial. Otra manifestación oral es la xeroftalmia, que ocurre en aproximadamente 20% de los pacientes con LES y LEC.
- Las lesiones mucosas del LE suelen ser asintomáticas. Independiente del tipo clínico de la enfermedad, pueden presentarse como erosión eritematosa central o una úlcera rodeada de un halo blanquecino con estrías radiales y, ocasionalmente, telangiectasias. Puede observarse placas de superficie descamativa, fisuras con tendencia hemorrágica, úlceras o erosiones, lesiones discoides (estrías blanquecinas irradiadas de un centro atrófico o ulcerativo), placas con raíz queratolítica (lupus eritematoso verrugoso), petequias, púrpura o máculas eritematosas extensas.
- Es importante reconocer que algunos fármacos utilizados para controlar la actividad de la enfermedad en LE, pueden causar alteraciones significativas en cavidad oral, entre estas se incluyen: corticoesteroides (facilitan infecciones oportunistas), metotrexato (causa mucositis), antiinflamatorios no esteroides (pueden inducir hemorragia gingival), ciclosporina (puede causar hipertrofia gingival) e hidroxicloroquina (hiperpigmentación).
- En todo paciente con lupus eritematoso, es prioritario realizar de forma sistemática una exploración física de la cavidad oral, iniciando por labios, continuando con fondo del surco, carrillos, lengua, piso de boca, paladar blando, palada duro y encía.
- La localización característica de las lesiones de la mucosa oral y su carácter asintomático ayudan a establecer el diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con úlceras orales y lesiones liquenoides, como liquen plano, leucoplaquia, eritema multiforme, pénfigo, estomatitis ulcerativa crónica, infecciones herpéticas, sífilis, úlceras y reacciones liquenoides secundarias a fármacos (metotrexato, sales de oro, antipalúdicos).
- Las características histopatológicas diagnósticas de LE oral incluyen: hiperqueratosis, atrofia del estrato espinoso, infiltrado inflamatorio profundo, edema en la lámina propia y depósitos yuxtaepiteliales PAS positivos, de espesor más o menos continuo.
- La inmunofluorescencia directa en LE, busca poner de manifiesto el depósito de inmunoglobulinas y complemento a través de una banda fluorescente granular continua o discontinua en la zona de la membrana basal llamada banda lúpica. La inmunoglobulina M y el factor C3 del complemento, son los depósitos inmunes más frecuentes observados en las lesiones de LE oral.

LUPUS ERITEMATOSO INDUCIDO POR DROGAS

- El lupus eritematoso sistémico inducido por fármacos se caracteriza por síntomas sistémicos: fiebre, mialgias, artralgias, pérdida de peso y serositis, que ocurren en asociación con anticuerpos antihistona. Se observa complemento normal, baja incidencia de nefritis, afección del sistema nervioso central y raramente lesiones cutáneas.

- Los fármacos más frecuentemente implicados en LE inducido por drogas son: hidralazina, isoniacida, anticonvulsivos, procainamida y etanercept.
- El Lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por drogas raramente presenta manifestaciones sistémicas y clínicamente se caracteriza por lesiones cutáneas anulares o papuloescamosas, usualmente en un patrón que sugiere fotoexacerbación.
- EL LECSA inducido por drogas predomina en mujeres, con un promedio de edad de inicio de la enfermedad a los 67 años (rango 24 - 90).
- El Lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por drogas se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti- Ro/SSA, hasta en el 80% de los casos.
- Los fármacos que se han asociado con LECSA inducido por drogas incluyen: hidroclorotiazida, bloqueadores de los canales del calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, terbinafina, griseofulvina, docetaxel, tamoxifeno, leflunomida, carbamazepina, fenitoína. Otros medicamentos con asociación probable incluyen etanercept, efalizumab, naproxeno, piroxicam, lansoprazol, pravastatina, simvastatina.
- Cuando se sospeche LECSA inducido por drogas, el médico debe investigar el uso reciente de fármacos e incluso de aquellos empleados nueve meses antes de la aparición de las lesiones cutáneas.
- Una vez identificado el fármaco o sustancia inductora o asociada a lupus eritematoso, se debe suspender o discontinuarlo y proporcionar tratamiento de acuerdo a las manifestaciones clínicas que se presenten.

TRATAMIENTO

- El manejo integral del lupus eritematoso cutáneo involucra la combinación de intervenciones locales y sistémicas, que deben seleccionarse con relación al curso, extensión y actividad de la enfermedad.
- Se debe informar al paciente la necesidad de emplear métodos de protección a luz solar y fuente artificial de radiación ultravioleta, así como evitar la exposición a drogas fotosensibilizantes.
- El uso de bloqueador solar de amplio espectro con factor de protección alta puede prevenir lesiones cutáneas en pacientes fotosensibles con diferentes subtipos de LEC.
- En pacientes con LEC, se debe considerar el uso de fotoprotección a radiación UV convencional (bloqueador solar, ropa oscura de manga larga, sombrillas, gorras, evitar viajar a zonas calurosas, exposición a radiación UV durante el mediodía, especialmente en verano, así como trabajar al aire libre cuando existe exposición solar intensa).
- Los filtros de protección solar, se deben aplicar en cantidad suficiente (aproximadamente 2 mg/cm²), deben contener un factor de protección solar de 50 y se deben aplicar al menos 20 a 30 minutos antes de la exposición solar y aplicar cada 4 horas, capa sobre capa.
- Los esteroides tópicos constituyen el tratamiento de elección para las lesiones cutáneas en lupus eritematoso cutáneo (LEC)
- Se sugiere emplear esteroide tópico de alta potencia en el tratamiento de lupus eritematoso discoide.
- La elección del corticoesteroide, debe considerar el área del cuerpo a aplicar y la actividad de la lesión cutánea. En cara se puede emplear esteroides de baja potencia (hidrocortisona 1%); en tronco y extremidades esteroides de moderada potencia, mientras que en piel cabelluda, palmas y plantas de los pies esteroides de alta potencia [clobetasol]. El uso de esteroides en solución, loción y espuma deben ser usadas en áreas pilosas
- Con base en los efectos secundarios de los esteroides (atrofia, telangiectasias, dermatitis tipo

rosácea) se sugiere emplear por tiempo limitado e intermitente.

- Los inhibidores de calcineurina, tacrolimus en ungüento y pimecrolimus en crema, han demostrado eficacia en el tratamiento de LEC. La eficacia parece ser menor en LED y LEC subagudo, debido probablemente a la cronicidad de las lesiones.
- La duración de la enfermedad representa un papel importante en la eficacia de tacrolimus ungüento 0,1%. En LEC, las lesiones que persisten por un período > 6 meses responden mejor que las lesiones que tienen una duración mayor a 6 meses.
- El evento adverso más frecuente de tacrolimus ungüento 0,1% es la irritación ocasional que produce disestesia, así como prurito, ardor y eritema en el sitio de aplicación.
- Se sugiere considerar la aplicación tópica de inhibidores de calcineurina (tacrolimus ungüento 0,1% o pimecrolimus crema), dos veces al día dentro de 4 a 8 semanas en LEC, especialmente en áreas propensas a atrofia.
- Evidencia derivada de reporte de casos, sugieren que los retinoides tópicos tarazoteno y tretinoína (Retin A 0,025% gel y Retin A 0,05% crema) pueden mejorar lesiones cutáneas refractarias a tratamiento, especialmente lesiones hipertróficas de LED. Aún no es posible su recomendación generalizada.
- Reporte de casos, sugieren que imiquimod crema 5%, mejora y permite la regresión de lesiones cutáneas en LED. No existe evidencia suficiente, que permita su recomendación en LEC.
- El uso de terapia con laser, crioterapia y dermoabrasión, debería ser considerada únicamente en LEC, especialmente en lesiones crónicas persistentes de LED, posterior a un análisis crítico de riesgo-beneficio, evaluar respuesta de otras opciones terapéuticas y considerar el riesgo de inducción del fenómeno de Koebner. La terapia con láser y crioterapia, se deben aplicar con precaución, en casos seleccionados y preferiblemente en aquellos que son tratados con antimaláricos.
- Aunado al tratamiento tópico y sistémico, se recomienda considerar el uso de cosméticos específicos que oculten cicatrices mutilantes, atrofia y áreas hipopigmentadas, debido a que generan un impacto negativo en la calidad de vida y el desempeño laboral de pacientes con LEC.
- Hidroxicloroquina (400 mg/día) y cloroquina (250 mg/día), son los fármacos de elección en todos los subtipos de LEC, observándose respuesta hasta en el 50-80% de los pacientes.
- Aproximadamente 250 mg de cloroquina o 400 mg de hidroxicloroquina son equivalentes a 100 mg de quinacrina.
- La toxicidad oftalmológica por antimaláricos, se relaciona más con la dosis diaria máxima y no con la duración de la terapia (dosis acumulada), por lo que la dosis diaria en niños y adultos, se debe calcular con relación al peso corporal ideal.
- Los pacientes con riesgo elevado de desarrollar toxicidad en retina por antimaláricos incluyen: uso de hidroxicloroquina en dosis > 6.5 mg/kg o cloroquina en dosis > 3 mg/kg/día, uso prolongado > 5 años, enfermedad renal o hepática, enfermedad retiniana concomitante, y edad > 60 años.
- El empleo de tratamiento sistémico en LEC, está indicado cuando las lesiones cutáneas son diseminadas, progresan rápidamente, tienen recurrencia posterior a la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento y cuando no hay respuesta al tratamiento tópico.
- Los antimaláricos se deben considerar en pacientes con LED cuando: 1. El tratamiento tópico es ineficaz o la recaída se presenta tan pronto se suspende la terapia tópica, 2. las lesiones cutáneas son desfigurantes/mutilantes, 3. la extensión de las lesiones es demasiado grande para el tratamiento tópico y 4. no existan contraindicaciones.
- En adultos la dosis máxima de hidroxicloroquina no debe ser > 6.5 mg/kg/día, en caso de no existir disponible se puede emplear cloroquina en dosis de 3.5 a 4 mg/kg/día, existiendo un riesgo mayor

de toxicidad en retina.

- Los antimaláricos se pueden emplear en lesiones cutáneas en etapas tempranas o leves, sin afectación de órganos o como agente ahorrador de esteroides. En los casos de afectación sistémica, la monoterapia con antimaláricos no suele estar indicado
- Desde el punto de vista clínico, el efecto terapéutico de los antimaláricos (mejoría de las lesiones cutáneas) no se puede evaluar antes de 4-6 semanas. En caso de no observarse mejoría después de 3 meses, se debe considerar la combinación de otras intervenciones.
- Los principales efectos secundarios gastrointestinales y en sistema nervioso central de hidroxiquina y cloroquina son: náusea, diarrea, dolor abdominal y vómito, así como mareo, cefalea, hiperexcitabilidad, nerviosismo, insomnio y psicosis/depresión, respectivamente.
- Previo al empleo de hidroxiquina se recomienda evaluar la función renal y hepática.
- Los antimaláricos están contraindicados en caso de hipersensibilidad a 4 aminoquinolonas (dermatitis exfoliativa grave o necrólisis epidérmica tóxica), retinopatía o alteraciones del campo visual (riesgo de ceguera), trastornos del sistema hematopoyético (anemia, leucopenia o agranulocitosis), deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y miastenia gravis.
- El tabaquismo interfiere con la eficacia de los antimaláricos.
- Se recomienda suspender o reducir el tabaquismo en pacientes con LEC, ante la probabilidad de mejorar la respuesta al tratamiento con tratamiento sistémico de primera línea.
- El uso de corticoesteroides sistémicos se debe limitar a pacientes con LEC que tienen lesiones agudas y graves, es prioritario considerar los efectos secundarios de los esteroides (osteoporosis, diabetes, síndrome de Cushing, entre otras)
- Los corticoesteroides sistémicos pueden emplearse en asociación con antimaláricos, ante el retraso en el inicio del efecto terapéutico de hidroxiquina/cloroquina, que habitualmente es de 4 a 8 semanas.
- Se recomienda la administración de MTX en los casos de LEC refractarios a antimaláricos o bien los que no toleran hidroxiquina/cloroquina especialmente con LECSA y en LED localizado.
- Se recomienda la administración de MTX en dosis de 10 a 25 mg/semana, vía oral o intravenosa, como intervención sistémica de segunda línea, en casos con LEC diseminado o grave.
- Asociado a la administración de metotrexato (7.5 a 25 mg una vez a la semana) se recomienda la administración de ácido fólico hasta por 5 días de la semana, para limitar algunos de los efectos secundarios.
- Se recomienda la administración de isotretinoína (0,2 a 1mg /Kg/ día) como un tratamiento sistémico de segunda línea en LEC. Es importante recordar que los retinoides son teratógenos, por lo que su uso se debe limitar en mujeres en edad reproductiva. Otros efectos que se deben vigilar incluyen sequedad de piel y de membranas mucosas, mialgias, artralgias, dislipidemia y alteración de las pruebas hepáticas. Es prioritario el uso de métodos anticonceptivos durante y un mes después del tratamiento.
- Los retinoides constituyen una opción de tratamiento en LEC, son especialmente adecuados en las formas hiperqueratósicas/verruosas.
- Reportes de casos sugiere que la administración de dapsona en dosis de 25 a 150 mg día permite la remisión de la enfermedad en LEC particularmente en LED, LECSA y LEP.
- Los efectos secundarios de la dapsona incluyen: anemia grave, trombocitopenia, agranulocitosis, incremento de enzimas hepáticas, síndrome de hipersensibilidad, reacción idiosincrática.
- Dapsona puede ser una alternativa efectiva pero muy tóxica en el tratamiento sistémico de LEC. La dosis inicial es entre 25 y 75 mg/día, con incremento gradual con dosis máxima es de 200 mg/día.
- La administración de Dapsona debe ser considerada en subtipos inflamatorios de LEC y no en

formas hiperqueratósicas.

- El uso de dapsona requiere de vigilancia clínica y bioquímica estricta con determinaciones de biometría hemática, pruebas de la función hepática. Si ocurren fiebre y estomatitis la dapsona se debe suspender inmediatamente.
- Reportes de casos y estudios piloto, sugieren que mofetil micofenolato mejora algunas de las lesiones cutáneas en LEC. Los principales efectos secundarios incluyen: diarrea, náusea y vómito, así como infecciones de vías urinarias y virales.
- Previo al uso de ácido micofenólico (1 a 2 g/día) o micofenolato sódico 2 x 720 mg/día, se deben excluir infecciones crónicas y previo al inicio del fármaco, realizar biometría hemática completa, pruebas de función renal y hepática.
- Existe evidencia de que talidomida (50 a 100 mg/día) es eficaz en el tratamiento de LEC grave refractario a tratamiento convencional. Se ha reportado respuesta completa o parcial en más del 90% de los casos. Sin embargo, entre el 50 y 70% de los pacientes presentan recaída al suspender el fármaco. No se ha demostrado un efecto dosis-dependiente.
- Los principales efectos secundarios de talidomida son teratogenicidad, polineuropatía periférica (25%), somnolencia, constipación, dolor abdominal, amenorrea, rash, edema, xerostomía.
- Ante su efecto teratogénico y neurotoxicidad, el uso de talidomida se debe limitar a LEC grave refractario a tratamiento de primera y segunda línea, en casos seleccionados, considerando el perfil riesgo/beneficio. En mujeres en edad reproductiva se debe utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo.
- Se puede considerar el uso de inmunoglobulina humana en pacientes con LEC grave y refractario a tratamiento convencional.
- Azatioprina puede ser empleado como intervención adyuvante en el manejo de LEC, ante su utilidad como ahorrador de esteroide.
- Hasta el momento, no existe evidencia sólida que demuestre un beneficio clínico del empleo de leflunomida en pacientes con LEC.
- En el momento actual, ante el reporte de inducción de diferentes subtipos de LEC, el uso generalizado con de agentes anti-TNF alfa no puede ser recomendado en el tratamiento de LEC.
- Evidencia procedente de estudios descriptivos, muestra que la administración de rituximab (dos dosis de 1000 mg/m² con intervalos de 2 semanas) permite mejorar lesiones cutáneas en forma exitosa y persistente, en pacientes con LEC refractario a tratamiento convencional. Rituximab permite reducir la dosis de esteroide seis semanas posteriores a la segunda infusión.
- Rituximab puede ser una alternativa en el tratamiento de LEC refractario a tratamiento convencional.
- En nuestro medio, el uso de rituximab debe ser una alternativa de tratamiento en LEC refractario a tratamiento convencional. Su autorización requiere la valoración de un grupo de expertos que determine la dosis a administrar, el seguimiento y el tiempo para evaluar la respuesta. Es indispensable que todo candidato al uso de terapia biológica, cumpla con el protocolo de estudio basal, criterios de inclusión y medidas de seguridad, con base en las recomendaciones del ámbito nacional e internacional.

CUADRO I. COMPARACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS E INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA EN LEC

Características	Lupus eritematoso sistémico	Lupus eritematoso cutáneo subagudo	Lupus eritematoso discoide
Escala de carácter lesión	Fino, fácilmente separado	Fino, fácilmente separado	Delgado, adherente
Atrofia folicular	Ausente	Ausente	Presente
Fotodistribución	Presente	Marcado	Presente
Cicatrices	Ausente	Ausente	Presente
Atrofia	Usualmente ausente	Usualmente ausente	Presente-frecuentemente marcado
Alteración pigmentaria	Leve	Leve	Presente-frecuentemente marcado
Telangiectasia	Presente	Presente	Presente
Cuatro Criterios del Colegio Americano de Reumatología para LES (%)	100	40	10
Lesión cutánea con prueba de banda positiva para lupus (%)	>90	60	90
Sin lesiones de piel no protegida contra el sol (%)	Enfermedad activa 90 Enfermedad inactiva 30	30	0-10

Crowson NA, Magro CM. Cutaneous histopathology of lupus erythematosus. Diagnostic histopathology 2009; 15:157-185

CUADRO II. CRITERIOS HISTOPATOLÓGICOS DE LOS SUBTIPOS DE LEC

Lupus eritematoso sistémico	Lupus eritematoso cutáneo subagudo	Lupus eritematoso discoide
Dermatitis interfaz pauci-inflamatoria	Prominente exocitosis suprabasal de linfocitos	Dermatitis interfaz rica en linfocitos
Atrofia epidérmica leve a ausente	Disqueratosis extensa en las capas espinosas superiores	Menor atrofia epidérmica que LECSA, algunas veces acantosis
Zona de membrana basal con espesor normal	Atrofia epidérmica prominente	Membrana basal prominente
Sin afección folicular	Afección folicular o membrana basal con zona de engrosamiento mínima o ausente	Hiperqueratosis folicular prominente
Prominente edema de dermis papilar y acumulación de mucina dérmica reticular	Leve a moderada infiltración de células mononucleares confinadas a la dermis superficial	Infiltrado superficial denso, perivascular y perianexiales.
		Prominente degeneración folicular
		Fibrosis dérmica

Crowson NA, Magro CM. Cutaneous histopathology of lupus erythematosus. Diagnostic histopathology 2009; 15:157 -185

CUADRO III. HALLAZGOS SEROLÓGICOS EN LOS SUBTIPOS DE LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO (LEC)

	Lupus eritematoso cutáneo agudo	Lupus eritematoso cutáneo subagudo	Lupus eritematoso discoide
Anticuerpos antinucleares	+++	++	+
anti-DNA doble cadena	+++	0	0
anti-Sm	++	0	0
anti-Ro/SSA	(+)	+++	0
anti-La/SSB	(+)	++(+)	0

CUADRO IV. COMPARACIÓN ENTRE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES) INDUCIDO POR DROGAS Y LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO (LECSA) INDUCIDO POR DROGAS

	LES	LECSA
Lesión cutánea	Rara	Eritema anular, lesión pápulo escamosa
Serositis	Común	Ocasional
Serología	Anticuerpos anti-histona	Anticuerpos anti-Ro, raramente anti-histona
Drogas más frecuentemente asociadas	Procainamida, hidralazina, isoniazida, minociclina, ticlopidinam agentes anti-TNF	Hidroclorotiazida, bloqueadores de los canales del calcio, terbinafina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y agentes anti-TNF

Callen JP. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. Lupus 2010;19:1107-1111

CUADRO IV. MEDIDAS DE PROTECCIÓN SOLAR EN LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO

Evitar exposición a rayos UV	Protección física	Protectores solares de amplio espectro
Evitar la exposición entre las 11 a 15 horas	Usar sombrero y ropa de protección	Protectores adecuados, 2 mg/cm, varias aplicaciones al día
Compruebe el índice UV diario	Aplicar filtros UV en ventanas	Filtros orgánicos e inorgánicos: Dióxido de titanio, óxido de zinc; antioxidantes: vitamina E, flavonoides
Evite la reflexión de rayos UV: Arena, agua, nieve	Cosmética correctiva	

Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options J Am Acad Dermatol 2011; 65: e179-93

CUADRO V. OPCIONES DE TRATAMIENTO TÓPICO Y FÍSICO PARA EL LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO.

Tratamiento tópico	Tratamiento físico
Corticoesteroides Tópico Oclusivo Intralesional	Láser
Inhibidores de calcineurina Tacrolimus Pimecrolimus	Crioterapia
Retinoides tópicos tretinoína crema 0.025%/0.05%	Dermoabrasión
Imiquimod	

Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options J Am Acad Dermatol 2011; 65: e179-93

FOTOS E IMÁGENES



Úlcera en paladar duro con bordes blanquecinos y centro eritematoso.



Alopecia cicatrizal, con amplias zonas de eritema y atrofia.



En piel cabelluda, región preauricular y oreja se observan placas de eritema y atrofia.



Placas policíclicas de eritema, escama, costras hemáticas y atrofia.



Lupus eritematoso discoide. Placa con atrofia central y bordes eritematovioláceos.



Lupus eritematoso discoide. Placa de eritema violáceo con atrofia central.



Lupus eritematoso discoide. Placas de eritema, atrofia e hiperpigmentación periférica en dorso de nariz y labio inferior.



Lupus eritematoso discoide. Placas de eritema violáceo con escama, atrofia e hiperpigmentación periférica.



Manchas eritematosas bien delimitadas, lesiones de tipo vasculitis.



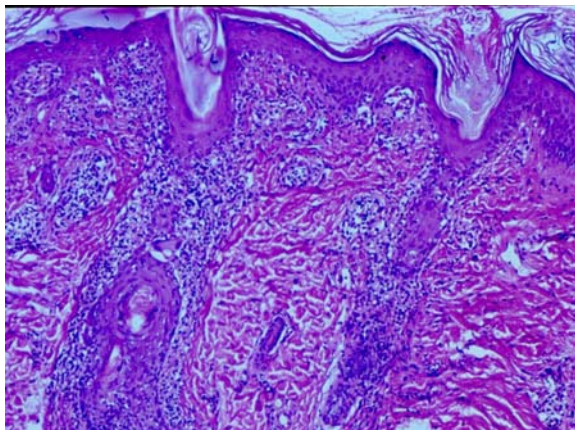
Lesiones de aspecto vasculítico, manchas eritematovioláceas en palmas.



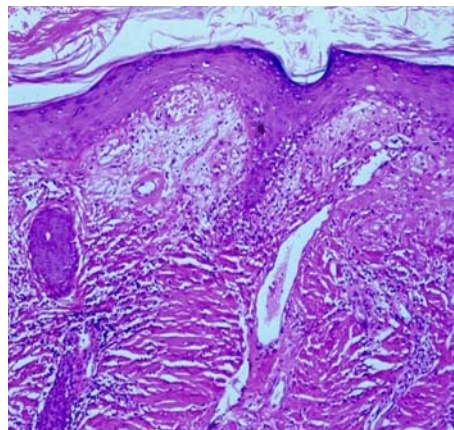
Lesiones de lupus con aspecto urticariforme.



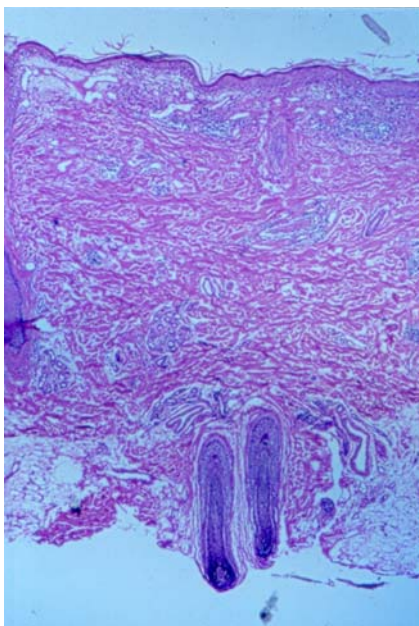
Lesiones tipo purpúrico en extremidades pélvicas.



Lupus eritematoso. Hiperqueratosis, tapones córneos, infiltrados perivascuales y perianexiales.



Lupus eritematoso. Hiperqueratosis, tapones córneos, degeneración hidrópica de la capa basal, engrosamiento de la membrana basal, edema de la dermis papilar.



Lupus eritematoso. Atrofia de la capa espinosa, degeneración hidrópica de la capa basal edema de la dermis papilar, infiltrados perivascuales.

DIAGRAMA DE FLUJO 1. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LUPUS ERITEMATOSO MUCOCUTÁNEO

Parámetros serológicos e histológicos de los varios subtipos de lupus eritematoso cutáneo (LEC).				
LEC subtipo	ACLE	SCLE	DLE	LET
ANA	+++	++	+	+
Anti-ds-DNA	+++	0	0	0
Anti-Sm	++	0	0	0
Anti-Ro/SSA	(+)	+++	0	+
Anti-A/SSB	(+)	++(+)	0	+
Características Histológicas				
Ortohiperqueratosis.	0	(+)	++	0
Dermatitis interfase.	+	++	++	0
Engrosamiento de la membrana basal	+	++	+++	0
Infiltrados linfocitarios	+	++	+++	+++
Depósito intersticial de mucina	+	++(+)	+++	+++
Inmunofluorescencia				
piel no lesionada protegida del sol	+++	++	+++	+
	++(+)	(+)	0	n.d

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO

- 1.- Clasificar lesión mucocutánea: Lesiones específicas y no específicas por Dermatología/ Reumatología (* y **)
 - 2.- Investigar antecedente o uso a drogas que inducen lupus.
 - 3.- Evaluar: Actividad y daño (utilizar instrumento validado-CLASI-)
 - 4.- Excluir afección a otros órganos.
- Grado D

¿LEC Localizado?

Localizado

- 1.- Medidas de prevención (***)
 - 2.- Tratamiento tópico (primera línea)
 - Corticosteroides (la elección de la potencia depende del área anatómica y de gravedad de la lesión) fluocinolona crema 0.1 mg, hidrocortisona crema al 1%,
 - Inhibidores de calcineurina (tacrolimus: ungüento 0.1%, pimecrolimus crema 1%)
- Grado B

1.- Tratamiento sistémico (primera línea)

- Cloroquina a 150 mg/día

Grado A

¿Responde al tratamiento?

Si

Mantener el tratamiento

No

¿Responde al tratamiento?

Si

Mantener el tratamiento

No

Otras terapias (la elección requiere de juicio clínico en consenso de un grupo de expertos evaluando riesgos y beneficios)

- Inmunoglobulina intravenosa
- Terapia biológica (en investigación)
- Talidomida

¿Refractario a tratamiento de primera y segunda línea?

Si

No

Mantener el tratamiento

Diseminado

- 1.- Medidas de prevención (***)
- 2.- Tratamiento tópico:
 - Corticosteroides tópicos (la elección de la potencia depende del área anatómica y de la gravedad de la lesión) fluocinolona crema 0.1 mg, hidrocortisona crema al 1%, inhibidores de calcineurina (tacrolimus: ungüento 0.1%, pimecrolimus crema 1%) +
- 3.- Cloroquina 150 mg/día (Grado A) +
- 4.- Corticosteroides sistémicos

¿Responde al tratamiento?

Si

Mantener el tratamiento

No

Tratamiento sistémico (segunda línea)

Metotrexato (7.5 a 25 mg (semanal), o isotretinoína (0.5 a 1 mg/Kg/día, Metilprednisolona Grado C

¿Refractario a tratamiento de primera y segunda línea?

Si

No

Mantener el tratamiento

Clasificación de las lesiones cutáneas en LEC (**)

- 1.- Lesiones cutáneas específicas (caracterizada por dermatitis interface): A.- lupus eritematoso cutáneo crónico B.- Lupus eritematoso cutáneo subagudo C.- Lupus eritematoso cutáneo agudo
- 2.- Lesiones no específicas (dermatitis sin interface): A.- Enfermedad vascular cutánea B.- Alopecia no cicatrizal C.- Esclerodactilia D.- Nódulos reumatoides E.- calcinosis F.- lesiones no bulosas no específicas de LE G.- Urticaria H.- Mucinosi papulonodular I.- Acantosis nigricans K.- Eritema multiforme L.- Ulceras en piernas M.- Liquefación

Medidas de prevención (***):

- 1.- Protección convencional contra rayos UV:
- 2.- Evitar la exposición al rayos del sol (10 a 16 horas)
- 3.- Protección física: Mangas largas, ropa oscura, sombrero ala ancha
- 4.- Bloqueadores solares de amplio espectro (Factor de protección solar ≥ 50)
- 5.- Los productos de protección solar se deben aplicar a 2 mg/cm², 20-30 minutos antes de exposición y repetir cada 4 horas
- 6.- Eliminar drogas fotoestimulantes

Notas:

Los retinoides son utilizados primariamente en lupus eritematoso discoide hipertrofico, lupus eritematoso cutáneo subagudo refractoria, liquen plano (retirar metotrexato)

Dapsona: Farmaco con efectos secundarios graves que requieren de estricta vigilancia