

DERMATOLOGÍA

LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO SUBAGUDO DE ADECUADA RESPUESTA A HIDROXICLOROQUINA (PLAQUINOL) (PRESENTACION DE CASO CLINICO)

Dary Sánchez Montero *
Jhairo López Castro**

SUMMARY

Cutaneous lupus erythematosus includes a variety of lupus erythematosus-specific skin lesions that are subdivided into three categories: acute lupus erythematosus, subacute lupus erythematosus and chronic lupus erythematosus, based on clinical morphology, average duration of skin lesions as well as histopathologic and immunologic examinations. Such extensive clinical heterogeneity presents a challenge to physicians in terms of clinical classification, establishing a diagnosis and implementing a therapy. Generally, the treatment for cutaneous lupus erythematosus

is based on strict photoprotection and antimalarials as first-line of systemic therapy. These drugs help to control the disease in 75% to 95% of the cases. Nevertheless the remaining percentage of cases will require another type of immunomodulating or immunosuppressing systemic therapy that may have variable efficacy and will not be exempt of side effects.

DESCRIPCION DEL CASO

Femenina 40 años, vecina de Horquetas de Sarapiquí,

casada, ama de casa. Acude al servicio de Dermatología del Hospital México en mayo de 2010, referido de la consulta de Vascular Periférico para valorar reacción alérgica en piel de cara y antebrazos. Como antecedentes personales patológicos destaca asma bronquial parcialmente controlada; antecedentes personales no patológicos: alergia a la codeína; antecedentes gineco-obstétricos: G4P4A0, y sus antecedentes quirúrgicos: colecistectomía, salpingectomía, safenectomía + varicectomía en miembro inferior izquierdo. La

* Médico General, Hospital Clínica Santa Catalina.

** Médico Especialista en Dermatología y Patología, Laboratorio de Dermatopatología, Servicio de Dermatología y Alergología Hospital México.

Correspondencia: darysan@medicos.cr

Abreviaturas: LE: Lupus eritematoso. LEC: Lupus eritematoso cutáneo. LECA: Lupus eritematoso cutáneo agudo. LECS: Lupus eritematoso cutáneo subagudo. LECC: Lupus eritematoso cutáneo crónico. LED: Lupus eritematoso discoide. CS: Corticoides.

paciente es valorada por el servicio de Dermatología por primera vez el 26 de Mayo de 2010, con historia de 5 meses de evolución de sus lesiones en piel, al examen físico se describen lesiones eritematosas en placas con escamas en el rostro y antebrazos. Además de zonas de alopecia cicatrizal con atrofia. Se le realiza biopsia incisional de la lesión a nivel de mejilla derecha, y el estudio histológico mostró epitelio con atrofia, vacuolización de la membrana basal, caída del pigmento, presencia de tapón folicular, se describe también dermis con infiltrado inflamatorio mononuclear y edema; para un diagnóstico de lupus cutáneo subagudo. Se le realiza además biopsia de piel de glúteo derecho, para estudio de inmunofluorescencia, el cual es reportado como negativo. Dentro de las pruebas serológicas, se le envía hemograma completo, pruebas de función tiroidea, hepática y renal, examen general de orina, VDRL, Elisa por HIV, perfil de lípidos, perfil inmunológico, factor reumatoide, VES, PCR, complemento C3. También se envía una valoración por el servicio de oftalmología, quienes posterior a la realización de la misma, documentan en el expediente: “no existe contraindicación para el inicio de tratamiento”.

Resultado de Perfil Inmunológico: Anticuerpos
Anti-núcleo (ANA): Positivo +++
Anti Sm: Positivo
Anti SSA: Positivo
Anti SSB: Negativo
JO-1: Negativo
SCL-70: Negativo
Antirribonucleoproteínas (RNP): Positivo
ANTI Mitocondria: Negativo
ANTI Músculo liso: Negativo
ANTI Cardiolipina screening: No hay reactivo
ANTI ADN doble cadena: No hay reactivo
SCL-70: Negativo
Fuente: Expediente Clínico.

En Junio 2010 se inicia tratamiento con plaquinol: 400 mg/día vía oral (de Lunes a Viernes), fotoprotección (bloqueador solar), shampoo de brea, hidrocortisona: loción capilar uso tópico y piridoxina: 50 mg/día, V.O.



Figura 1. a y b: Detalle de la lesión presentada en la paciente a nivel de rostro y antebrazos previo al inicio de tratamiento con hidroxiclорокина. Tomadas con autorización de la paciente.

En su cita control 3 meses después, se documenta muy buena respuesta al tratamiento; las lesiones han ido disminuyendo considerablemente, se observa hiperpigmentación residual post-inflamatoria. Para Diciembre 2010 (6 meses después del inicio de tratamiento), en su cita control al examen físico no hay datos de actividad de la enfermedad, y hay población nueva de cabello. (Ver figura 2).

La paciente continúa con citas control cada 4 meses durante el 2011 y 2012, en su última cita control el 28 de Agosto 2012, se documenta en su expediente clínico “excelente evolución clínica, sin lesiones en este momento”.



Figura 2. Resultados 6 meses después del inicio del tratamiento con hidroxiclороquina. Tomadas con autorización de la paciente.

INTRODUCCION

El lupus eritematoso (LE) se define como una enfermedad autoinmune que puede afectar múltiples órganos y sistemas⁵; caracterizada por la presencia de múltiples auto anticuerpos, particularmente anticuerpos antinucleares¹³. La piel es un blanco común de la enfermedad y puede presentarse como la única manifestación de la misma⁵. La gran mayoría de los pacientes con LE (>75%) desarrollan lesiones cutáneas en algún momento del curso de su enfermedad⁹. El lupus eritematoso cutáneo (LEC) se refiere a los cambios inflamatorios en la piel que ocurren debido al LE⁵. Los hallazgos en piel constituyen con relativa frecuencia, las primeras manifestaciones clínicas del LE sistémico y usualmente son las que llevan al paciente a consultar¹¹. Debido a la extensa heterogeneidad clínica que

muestra el LEC; representa todo un reto para los médicos en términos de establecimiento del diagnóstico, de una apropiada clasificación, y de la escogencia del adecuado tratamiento^{9,13}. En los años 70, James Gilliam clasificó las lesiones cutáneas del LE, las cuales dividió en dos grandes grupos: enfermedad cutánea específica y no específica del LE^{13,14,15} (Tabla 1).

la biopsia de piel, sus características histológicas y de inmunofluorescencia¹¹. Histológicamente se presentan grados variables de hiperqueratosis, degeneración de la membrana basal, y edema a nivel de la dermis (ver tabla 2). La inmunofluorescencia directa permite identificar la presencia de inmunoglobulinas (IgG, IgM y raramente IgA) y de complemento

Tabla 1.

Clasificación abreviada de Gilliam de las lesiones cutáneas del LE

1. Enfermedad cutánea específica del LE
A. Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA) 1. LECA localizado (eritema malar) 2. LECA generalizado (eritema de lupus maculo-papuloso, dermatitis fotosensible)
B. Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS) 1. LECS anular 2. LECS papuloescamoso (LE disseminado, LE subagudo disseminado, LE fotosensible maculopapuloso)
C. Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC) 1. LE discoide clásico: a) Localizado, b) generalizado 2. LE discoide hipertrófico/LE discoide verrugoso 3. Lupus eritematoso profundo (LE Paniculitis) 4. LE discoide de las mucosas: a) bucal, b) conjuntival 5. Lupus timidus (placa urticariana de LE) 6. Eritema pernio (LE Chilblain) 7. LE discoide liquenoide (LE/Liquen plano)
1. Enfermedad cutánea específica del LE
Abarcan desde una vasculitis necrosante y urticaria a una livedo reticular, fenómeno de Raynaud, mucositis dérmica y lesiones ampollares en el LE.

Fuente: Wolff K, Johnson R. Fitzpatrick: Atlas en color y sinopsis de dermatología clínica. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2010: pag 377.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de LEC se basa en la historia clínica, examen físico, hallazgos bioquímicos e inmunoserológicos y especialmente importante,

(especialmente C3) a lo largo de la unión dermo-epidérmica^{5,11}. Esta técnica constituye una prueba muy útil para confirmar el diagnóstico, sin embargo hay que tener presente que estas inmunoglobulinas no son detectadas en todas las

biopsias de piel, y pueden ocurrir falsos positivos en zonas de piel expuestas al sol (especialmente en la cara) y en algunas otras condiciones dermatológicas⁵. En cuanto a los exámenes de laboratorio, se pueden dividir en los básicos, y los especiales. Los básicos incluyen hemograma completo, pruebas de función renal y hepática, proteínas de fase aguda (PCR y VES), así como el análisis urinario. Las pruebas especiales, incluyen el estudio de parámetros inflamatorios, autoinmunes e infecciosos¹¹. Una vez analizados los hallazgos al examen físico y la historia clínica; así como el resultado de los exámenes básicos, y de acuerdo con la impresión diagnóstica planteada, se puede recurrir a la información que las pruebas especiales pueden proporcionar: Anticuerpos contra antígenos nucleares (ANA), anticuerpos anti-ADN (especialmente anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B), complemento sérico C3 y C4, inmunoglobulinas, factor reumatoide, TSH, anticuerpos tiroideos, VDRL, tasa de filtración glomerular, entre otras¹¹. Para evaluar la fotosensibilidad de la lesión, se puede recurrir a la prueba de fotoprovocación. De acuerdo a protocolos estandarizados bien establecidos; se expone al paciente a diversas dosis de radiación UV, para determinar la dosis mínima de eritema. Que en el caso de

Tabla 2.
Comparación de diversos parámetros serológicos e histológicos en los subtipos de lupus cutáneo.

Subtipo Lupus Cutáneo	LECA	LECS	LED
Serología (Autoanticuerpos)			
ANA	+++	++	+
Anti-ADN (doble cadena)	+++	0	0
Anti-Sm	++	0	0
Anti-Ro/SSA	+	+++	0
Anti-La/SSB	+	++/+	0
Características Histológicas			
Orto-hiperqueratosis	0	+	++
Dermatitis de interfase	+	++	++
Adelgazamiento de la membrana basal	+	++	+++
Infiltrado linfocítico	+	++	+++
Depósito intersticial de mucina	+	++/+	++
Taponamiento folicular	0	0 / +	+++

+++ : Asociación fuerte, ++ : Asociación moderada, + : Asociación débil, 0 : Sin asociación. Fuente: Sticherling M, Bonsmann G, Kuhn A. Diagnostic approach and treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of the German Society of Dermatology*. 2008, 6: 48-61.

LECS, las lesiones características aparecen en lugares expuestos a la prueba con rayos UV.^{11,15}

MANIFESTACIONES CUTANEAS ESPECIFICAS DEL LE

De acuerdo a la clasificación de Gilliam mencionada anteriormente, la enfermedad cutánea específica de LE, se clasifica en: Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA), Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS), Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC).

El lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA), ocurre en pacientes con enfermedad activa⁵. Frecuentemente se presenta de manera localizada¹³: eritema facial en ambas zonas malares y dorso de la nariz, que dibuja las “alas de mariposa”¹⁵ y de manera generalizada (forma menos frecuente de presentación)¹³ con lesiones eritematosas aisladas, papulosas, o urticarianas en rostro (en aproximadamente 87% de los casos)⁹, dorso de las manos, brazos y escote¹⁵. Ambas formas son fotosensibles y transitorias, generalmente con una duración

de días a meses; usualmente resuelven sin cicatrización¹³.

El lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC), posee muchos subtipos clínicos, el prototipo es el lupus discoide^{5,9,13}, las lesiones pueden persistir entre meses y años¹⁵. En la mayoría de los casos se trata de una enfermedad únicamente cutánea, sin compromiso sistémico^{5,15} no obstante, las lesiones del LECC pueden aparecer en el LE sistémico^{5,13} hasta en un 20% de los pacientes en algún momento del curso de la enfermedad¹³. Se observan pápulas de color rojo intenso que evolucionan hasta convertirse en placas^{13,15}, aisladas, bien definidas, con escamas muy adherentes¹⁵; con bordes irregulares que se expanden hacia la periferia, el centro de la lesión es frecuentemente hipopigmentado y atrófico⁹. En aproximadamente 2/3 de los pacientes las lesiones son localizadas en el rostro y cuero cabelludo^{5,9} (alopecia cicatrizal con inflamación residual y taponamiento folicular)¹⁵. Las lesiones residuales persisten como máculas o cicatrizaciones de color rosado o blanquecino^{5,15}, aunque al curarse las lesiones inflamatorias también pueden presentar una hiperpigmentación especialmente en personas de piel morena o negra¹⁵.

El lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECS). Dentro de sus características epidemiológicas,

se encuentra que la edad de inicio tiende a ser en jóvenes y personas de mediana edad (tercera o cuarta década de la vida)^{9,13,15}. Es más frecuente en mujeres que en hombres^{9,13}; y, dentro del género femenino, se observa con mayor frecuencia en mujeres caucásicas^{3,16}. En cuanto a la incidencia, aproximadamente el 50% de los pacientes con LECS presentan Lupus Eritematoso Sistémico^{9,14,15,16} (Ver figura 3).

atrofia (sin cicatrización), e hipopigmentación¹⁵. Los pacientes presentan alta fotosensibilidad¹³, síntomas osteomusculares, anomalías serológicas, y muy pocas veces desarrollan enfermedad sistémica severa^{5,13,16}. Sin embargo, en aproximadamente un 10% de los pacientes puede presentarse compromiso renal y del sistema nervioso central, así como vasculitis sistémica^{13,15}.

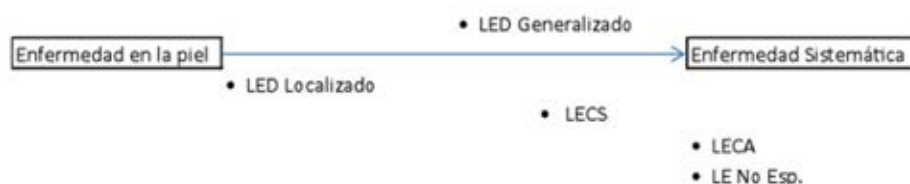


Figura 3. Subtipos de lupus cutáneo y su asociación con enfermedad sistémica: El LE discoide localizado raramente se asocia con enfermedad sistémica. En pacientes con LE discoide generalizado y Lupus eritematoso cutáneo subagudo se encuentran criterios de LE Sistémico hasta en un 50% de los casos. El lupus eritematoso cutáneo agudo y la enfermedad cutánea no específica en el LE están fuertemente asociados a enfermedad sistémica.

Fuente: Werth V. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. Autoimmunity Reviews. 2005, (4) 296-302.

Las lesiones cutáneas son de dos tipos: 1) Papuloescamosas: bien definidas, con una leve descamación que después se convierten en placas confluentes de color rojo intenso, ovales, arciformes, o policíclicas, como las lesiones de la psoriasis. 2) Anulares: lesiones anulares de color rojo intenso, con regresión central y poca descamación¹⁵. Típicamente presentes en: tronco superior, brazos y antebrazos, así como dorso de las manos^{3,9,13,15,16}. En ambos casos, las lesiones cutáneas desaparecen con poca

En cuanto a los hallazgos inmunológicos, auto anticuerpos Anti-Ro/SSA circulantes se encuentran en aproximadamente 70% a 90% de los pacientes con LECS, por lo que constituye un criterio importante a considerar en el diagnóstico, sin embargo, no son enfermedad-específicos; también se pueden encontrar en el síndrome de Sjögren, en el LE neonatal, en el LE sistémico, entre otros. Y anticuerpos anti-La/SSB son positivos cerca del 35% de los casos³ (ver tabla 2). LECS inducido por drogas, no

es infrecuente. Los fármacos se han venido relacionando con mayor frecuencia; al punto en el que ya se toman como factores desencadenantes del lupus cutáneo subagudo en individuos inmunogenéticamente susceptibles¹³. Ejemplos de medicamentos que han sido reportados como desencadenantes LECS se incluyen en la tabla 3.

así como no broncearse ni utilizar cámaras de bronceado artificial^{5,7}. El tipo de protección solar que se les recomienda es el de amplio espectro (los que brindan protección tanto contra la radiación ultravioleta B (UVB) como la radiación ultravioleta A (UVA)^{5,13}, y que el factor de protección solar (SPF) sea de 50 o más. Se les debe recomendar

tratamiento inmunosupresor, y menor afección renal⁷.

Vitamina D

Los pacientes con lupus cutáneo son propensos a la deficiencia de Vitamina D, debido a la imperante necesidad de evitar el sol y a la adopción de estrictas medidas de protección solar. Se recomienda una suplementación diaria con al menos 400 UI de Vitamina D3 (Colecalciferol) por día^{5,7}, especialmente importante en los pacientes que están tomando corticoesteroides sistémicos y que además tienen riesgo de osteoporosis⁷.

Tratamiento Tópico

Tabla 4. Opciones de tratamiento tópico y físico para el lupus cutáneo eritematoso

TRATAMIENTO TOPICO
Corticosteroides • Tópicos • Oclusivos • Intralesionales
Inhibidores de Calcineurina • Tacrolimus ungüento 0.1 % • Pimecrolimus crema 1%
Retinoides tópicos • Tretinoína crema 0.025%/0.05% • Tazaroteno gel 0.05%
Imiquimod crema 5%
TRATAMIENTO FISICO
Laser (argón, CO2, tinte pulsado)
Crioterapia
Dermabrasión

Fuente: Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options, Part I. Journal of the American Academy of Dermatology. 2011; 65:e179-193

Tabla 3.

Medicamentos asociados con desencadenar lupus cutáneo subagudo.

Inhibidores de Enzima Convertidora de Angiotensina (ej. Captopril)
Antiepilépticos (ej. Fenitoína)
Antimaláricos (ej. Hidroxicloroquina)
Agentes antimicrobianos (ej. Griseofulvina, Terbinafina, y Tetraciclina)
Antagonistas β-adrenérgicos (ej. Acebutolol)
Bloqueadores canales de calcio (ej. Diltiazem y Nifedipina)
Agentes quimioterapéuticos ej. Tamoxifeno y Docetaxel)
AINES (ej. Naproxeno y piroxicam)
Inhibidores de bomba de protones (ej. Omeprazol)
Sulfonilureas (ej. Glyburide)
Diuréticos tiazidicos (ej. Hidroclorotiazida)
Otros (Bupropion, Leflunomida, Interferon-α)

Fuente: Walling H, Sontheimer R. Cutaneous lupus erythematosus: Issues in diagnosis and treatment. American Journal of Clinical Dermatology. 2009, 10(6): 369.

TRATAMIENTO

Protección solar

Es importante destacar la importancia de la protección solar para todos los pacientes con Lupus Cutáneo^{5,7,11,13}. Se les recomienda evitar salir a las horas de más alta radiación ultravioleta,

colocarlo de 20 a 30 minutos antes de la exposición y aplicar una cantidad aproximada de 2 mg/cm². Estudios con evidencia clínica han demostrado que el uso constante de protección solar se asocia a mejores resultados clínicos en los pacientes, por ejemplo: menor necesidad de

Esteroides Tópicos

Han probado ser efectivos para el tratamiento de las lesiones en piel en todos los sub-tipos de lupus cutáneo, principalmente reduciendo el enrojecimiento y la descamación. Sin embargo, de acuerdo a las revisiones sistemáticas de la base de datos Cochrane, solo hay un estudio controlado, aleatorizado que evalúa este tema; el mismo sugiere que los esteroides en crema de alta potencia, son más efectivos que los de potencia más baja. Debido a los efectos adversos bien conocidos de estos, el tratamiento con glucocorticoides tópicos deben ser “tiempo-limitados” y preferiblemente intermitentes^{5,7}. A la hora de la escogencia de la clase de corticosteroide (CS) tópico se debe considerar el área del cuerpo y la actividad de la lesión en piel, por ejemplo, en la cara: corta aplicación de CS de baja a mediana potencia (metilprednisolona); tronco y extremidades: CS de mediana potencia (mometasona-furoato, betametasona-valerato, triamcinolona-acetonida); palmas y plantas de los pies: CS de más alta potencia (clobetasol)^{5,7}.

Inhibidores de Calcineurina

Tacrolimus y Pimecrolimus trabajan inhibiendo la Calcineurina, proteína citoplasmática envuelta en la activación de las células T⁵. En el tratamiento del LEC, varios

son los reportes que muestran la eficacia de los inhibidores de calcineurina, debido al perfil de efectos favorables particularmente en las lesiones en cara, y para evitar los efectos del uso de los CS tópicos; Tacrolimus y Pimecrolimus no producen atrofia en la piel^{5,7}.

Retinoides tópicos

Han sido reportados en la literatura como efectivos especialmente en el manejo de lesiones cutáneas refractarias a tratamiento en lupus discoide¹², sin embargo Hansen y Dahle⁵ reportan que estos deben ser usados únicamente en combinación con esteroides tópicos intralesionales en lupus discoide hipertrófico (con modestos resultados). No se reporta ningún papel favorable de los retinoides tópicos en casos de lupus cutáneo agudo y subagudo⁵.

Imiquimod

Es un modificador de la respuesta inmune tópico, indicado en el tratamiento de condiloma acuminado, carcinoma basocelular, y la queratosis solar. Son pocos los reportes de su uso en el tratamiento del LEC, con resultados favorables en la regresión de las lesiones, particularmente en el LED. Sin embargo, el Imiquimod, al ser agonista de los receptores Toll (toll-like receptors o TLR), podría haber un riesgo teórico

de desencadenar o exacerbar condiciones autoinmunes, por lo que el uso de este debería ser evitado en pacientes con LEC, a los cuales se les puede ofrecer otras opciones de tratamiento^{5,7}.

Físicos

Debido a la posibilidad de que ocurra el fenómeno de Koebner, la terapia laser y la crioterapia deben aplicarse con precaución solo en casos seleccionados; preferiblemente en aquellos que estén siendo tratados con antimaláricos⁷.

Tratamiento sistémico

Tabla 5. Primera línea de tratamiento sistémico en el lupus cutáneo eritematoso

Antimaláricos
Monoterapia Hidroxicloroquina: Adultos: 6.0-6.5 mg/kg/día Niños: ≤ 5.0 mg/kg/día Cloroquina: Adultos: 3.5-4.0 mg/kg/día Niños: ≤ 3.5 mg/kg/día Quinacrina (en caso de retinopatía por antimaláricos): 100 mg/día
Terapia combinada Hidroxicloroquina + quinacrina Cloroquina + quinacrina
Corticosteroides orales: Sólo en caso de enfermedad severa refractaria a tratamiento, en combinación con antimaláricos. 0.5-1.0 mg/kg por día o 3 días de terapia IV en pulsos (1 gr de metilprednisolona)

Fuente: Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options, Part I. Journal of the American Academy of Dermatology. 2011; 65:e179-193.

Antimaláricos

Durante la segunda guerra mundial, los médicos empezaron a observar que los soldados con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico, mejoraban sus síntomas reumáticos mientras tomaban quinacrina como profilaxis contra la malaria^{1,7}. Fueron introducidos en el mercado en los años 50⁷. Su mecanismo de acción no está completamente establecido; se ha propuesto para explicar su beneficio en el tratamiento del LEC: inhibición de prostaglandinas, supresión de presentación de antígenos, supresión de citoquinas patógenas, inhibición de receptores tipo toll (TLR), así como propiedades fotoprotectoras¹. La hidroxicloroquina es el agente de preferencia para iniciar la terapia por su eficacia y tolerabilidad, a dosis de 6.5 mg/kg/día (usualmente 200 mg dos veces al día), puede tomar de 3 a 6 meses obtener respuesta clínica, por lo que es importante comunicárselo a los pacientes^{5,13}. Es generalmente aceptado que el periodo de tratamiento mínimo sea de 2 meses y una vez que las manifestaciones cutáneas mejoran, los antimaláricos se continúan por algún tiempo adicional⁶. Hansen y Dahle⁵ recomiendan mantener el tratamiento por un período de 6 meses a un año después de que la lesiones en piel hayan mejorado⁵, las dosis se pueden ir

disminuyendo en este período, por ejemplo: hidroxicloroquina 200 mg/día¹³. La cloroquina se recomienda administrar en dosis de 250 a 500 mg por día (máxima dosis 4mg/kg/día)⁵. Los efectos adversos de los antimaláricos incluyen: malestar gastrointestinal (nauseas, vomito, diarreas), dolor de cabeza, pigmentación en la piel, mucosas y en la uñas^{5,6,7}. Otros efectos adversos menos comunes reportados incluyen miopatía, psicosis, pesadillas, hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, severa leucopenia, cardiotoxicidad y trastornos del ritmo cardiaco (estos dos últimos, principalmente con cloroquina y menos frecuente con hidroxicloroquina⁷). Se recomienda antes del inicio de la terapia con antimaláricos la realización de un hemograma completo, pruebas de función renal y hepática^{5,6,7}. Con un chequeo de las mismas en los siguientes tres a cuatro meses después del inicio del tratamiento. Cabe destacar que en la mayoría de estudios, no se reportan toxicidades hematológicas o hepáticas significantes si se usan las dosis recomendadas por las guías⁷. La toxicidad ocular es el efecto adverso mayormente conocido de los antimaláricos^{5,6,7,13}, en particular, la retinopatía, debido a que la hidroxicloroquina y la cloroquina se pueden acumular en la retina^{5,7}. En términos generales,

el riesgo de daño ocular es mínimo si a los pacientes se les administra la dosis de antimaláricos de acuerdo a su peso. En un estudio publicado en 1997, con 1207 pacientes en tratamiento con hidroxicloroquina, no se presentó toxicidad retiniana en los cuales, la dosis de su tratamiento era $\leq$ a 6.5 mg/kg/ día⁷. La Academia Americana de Oftalmología recomienda una valoración por oftalmología antes de iniciar el tratamiento con antimaláricos, así como un seguimiento cada año, dependiendo de los factores de riesgo⁵. En pacientes mayores de 65 años, con insuficiencia renal o hepática, o en terapia prolongada con antimaláricos, las valoraciones por oftalmología se recomiendan cada 6 meses⁷. La hidroxicloroquina y la cloroquina nunca debe utilizarse juntas en el tratamiento, porque el riesgo de retinopatía se incrementa^{5,7,16}. Si no hay adecuada respuesta con hidroxicloroquina o cloroquina en monoterapia, la quinacrina debe ser agregada al tratamiento⁴. La quinacrina carece de toxicidad retiniana; como se mencionó anteriormente se utiliza en tratamiento combinado con otros antimaláricos, en pacientes resistentes o parcialmente respondedores a estos, también cuando existen alteraciones oculares previas al tratamiento que contraindican el uso de hidroxicloroquina o cloroquina⁴.

La dosis de la quinacrina es de 100 mg/día; se necesita al menos de 6 a 8 semanas para que observe el máximo efecto. Si después de 3 meses no hay efecto, el tratamiento con quinacrina debe ser suspendido. Así como si se observa mejoría o resolución de las lesiones en piel en menos tiempo, la dosis de quinacrina debe ir disminuyendo gradualmente (por ejemplo: una tableta de día por medio, o una tableta por semana)⁷.

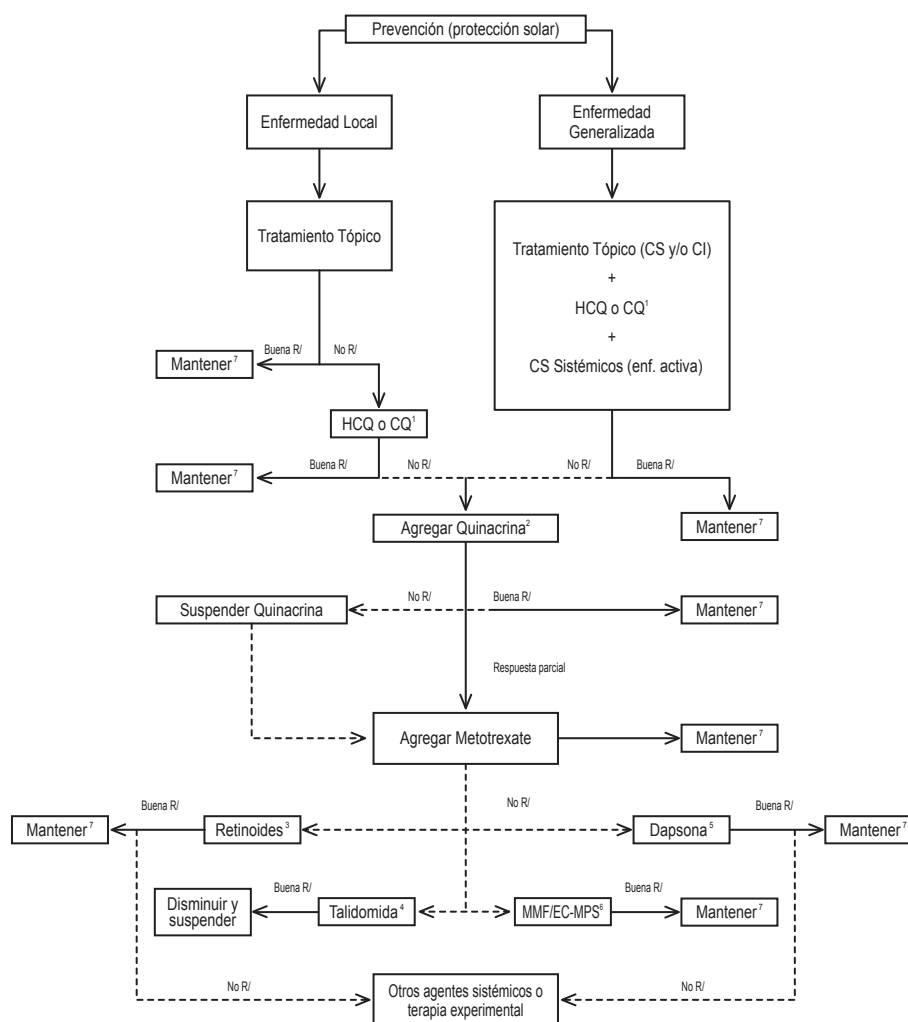
Corticosteroides orales

El uso de corticoides orales debe estar limitado a los casos severos refractarios a tratamiento, no como terapia de mantenimiento, por sus efectos adversos bien conocidos: osteoporosis, síndrome de Cushing, diabetes tipo II, entre otros^{5,7}.

Segunda línea de tratamiento sistémico

La segunda línea de tratamiento sistémico en el lupus cutáneo incluye: metotrexate, retinoides (acicretina y isotretinoína), dapsona, y micofenolato mofetilo^{5,8,11,16}. Debido a los severos efectos adversos y los altos costos, otros agentes como talidomida, inmunoglobulinas intravenosas y agentes biológicos (anticuerpos monoclonales) están indicados en casos seleccionados, para pacientes con lupus cutáneo eritematoso recalcitrante⁸. En la siguiente figura se resume el tratamiento del lupus cutáneo

Figura 4. Algoritmo de tratamiento en lupus cutáneo eritematoso



1 El tratamiento sistémico usualmente se inicia con hidroxiclороquina (HCQ), si no hay respuesta la cloroquina (CQ) puede ser utilizada, previo a suspensión de HCQ (nunca dar ambas a la vez).² Si la respuesta es parcial, o no hay respuesta se agrega quinacrina al tratamiento. Se inicia metotrexate (MTX), en lupus eritematoso cutáneo refractario a tratamiento con antimaláricos, especialmente en los pacientes con LECS y LED localizado, si no responde a MTX, este se suspende y se valoran las otras opciones.³ Los Retinoides se utilizan especialmente en el LED hipertrófico.⁴ Talidomida debería ser utilizada únicamente en los casos de LEC severo o recalcitrante (tiene alto riesgo de polineuropatía hasta 50% de los casos, además asegurarse de que las mujeres estén bajo estrictas medidas de anticoncepción).⁵ Dapsona es recomendada en LECS, LE profundo (paniculitis), en vasculitis urticariana y en úlceras orales.⁶ Micofenolato mofetilo (MMF) o micofenolato sódico (EC-MPS) está indicado en LECS refractario.⁷ Mantener: se refiere sólo a cierto periodo de tiempo dependiendo del agente, la eficacia y el tipo de lupus cutáneo. Después de la mejoría clínica en las lesiones cutáneas, los agentes que estén siendo utilizados en el tratamiento deben ser reducidos a la dosis mínima o deben suspenderse. La protección solar siempre debe utilizarse. CI: Inhibidores de calcineurina. CS: corticosteroides.

Fuente: Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options, Part I. Journal of the American Academy of Dermatology. 2011; pág: e181.

eritematoso que se ha venido exponiendo en los párrafos anteriores.

PAPEL DEL FUMADO EN LUPUS CUTÁNEO

Los pacientes con lupus cutáneo eritematoso que fuman desde edades tempranas de la vida, o que fuman un gran número de cigarrillos por día, presentan enfermedad cutánea más diseminada y muestran menos respuesta al tratamiento con antimaláricos respecto a los no fumadores^{2,7,10,11}. Dentro de los mecanismos que se han discutido por los cuales el fumado interfiere con la eficacia de los antimaláricos, está la disminución en la vida media de estos fármacos debido a la potente inducción enzimática del complejo citocromo P450 por los hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en el cigarrillo⁷. Es importante, por lo tanto, recomendarles a los pacientes fumadores que suspendan el cigarrillo, para mejores resultados tanto en su tratamiento como en la evolución clínica de su enfermedad, la cual se ha documentado con evidencia en diversos estudios, que se ve agravada con el fumado¹⁰.

RESUMEN

El lupus cutáneo eritematoso incluye una variedad de lesiones cutáneas específicas de lupus

eritematoso, divididas en tres categorías: lupus eritematoso cutáneo agudo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, y lupus eritematoso cutáneo crónico; basadas en la morfología clínica, el promedio de duración de las lesiones en piel, así como el estudio histopatológico e inmunológico respectivo. Debido a la extensa heterogeneidad clínica que muestra el lupus cutáneo eritematoso; representa todo un reto para los médicos en términos de establecimiento del diagnóstico, de una apropiada clasificación, y de la escogencia del adecuado tratamiento. En términos generales el tratamiento del lupus cutáneo eritematoso se basa en la fotoprotección estricta, y el uso de antimaláricos como primera línea de tratamiento sistémico. Estos fármacos pueden permitir controlar la enfermedad entre un 75% y un 95% de los casos, sin embargo el porcentaje restante requerirá otro tipo de terapia sistémica inmunomoduladora o inmunosupresora con eficacia variable y ninguna de ellas, exenta de efectos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang A, Piette E, Foering K, et al. Response to Antimalarial Agents in Cutaneous Lupus Erythematosus. *Archives of Dermatology*. 2011; 147(11): 1261-1267.
2. Ezra N, Jorizzo J. Hydroxychloroquine and smoking in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2011; 37, 327-334.
3. Fabbri P, Cardinali C, Giomi B, Caproni M. Cutaneous lupus erythematosus: Diagnosis and Management. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2003, 4(7): 449-465.
4. Gonzalez B, García I, Oliveira R et al. Quinacrine in the treatment of cutaneous lupus erythematosus: Practical Aspects and a case series. *Actas Dermosilográficas*. 2010; 101 (1): 54-58.
5. Hansen C, Dahle K. Cutaneous lupus erythematosus. *Dermatologic Therapy*. 2012; Vol 25: 99-111.
6. Ikeda T, Kanazawa N, Furukawa F. Hydroxychloroquine administration for Japanese lupus erythematosus in Wakayama: A pilot study. *The Journal of Dermatology*. 2012; 39: 531-535.
7. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options, Part I. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011; 65:e179-193.
8. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options, Part II. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011; 65:e195-213.
9. Lee H, Sinha A. Cutaneous lupus erythematosus: Understanding of clinical features, genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoimmunity*. 2006; 39(6): 433-444.
10. Piette E, Foering K, Chang A, et al. Impact of smoking in Cutaneous Lupus Erythematosus. *Archives of Dermatology*. 2012; 148(3) 317-322.
11. Sticherling M, Bonsmann G, Kuhn A. Diagnostic approach and treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Journal of the German Society of Dermatology*. 2008, 6: 48-61.
12. Terao M, Matsui S, Katayama I. Two cases of refractory discoid lupus erythematosus successfully treated with topical tocotrienate. *Dermatology Online Journal*. 2011; 17(4):15.
13. Walling H, Sontheimer R. Cutaneous lupus erythematosus: Issues in diagnosis and treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2009, 10(6): 365-381.
14. Werth Victoria. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmunity*

- Reviews. 2005, (4) 296-302. 6ª edición. Buenos Aires: Editorial
15. Wolff K, Johnson R. Fitzpatrick, Atlas en Médica Panamericana, 2010: pág 377.
color y sinopsis de dermatología clínica. 16. Wozniacka A, McCauliffe D. Optimal use
of Antimalarials in Treating Cutaneous
Lupus Erythematosus. American Journal
of Clinical Dermatology. 2005, 6(1): 1-11.