

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADA EN LA EVIDENCIA PARA
TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOS CUTÁNEO DISCOIDE
EN ADULTOS.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
BIBLIOGRÁFICA



PRESENTADO POR: DRA. LINA DONATELLA PETROCELLI CALDERÓN
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

DIRECTOR: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ
DIRECTORES DE TESIS: DR. CESAR MALDONADO GARCÍA
DRA. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia para el
Tratamiento del Lupus Eritematoso Cutáneo Discoide en adultos**

Dra. Lina Donatella Petrocelli Calderón

Vo. Bo.

**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Dermatología**

Vo. Bo.

**Dr. Antonio Fraga Mouret
Director de Educación e Investigación**

**Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia para el
Tratamiento del Lupus Eritematoso Cutáneo Discoide en adultos**

Dra. Lina Donatella Petrocelli Calderón

Vo. Bo.

**Dr. Cesar Maldonado García
Asesor**

Vo. Bo.

**Dr. Daniel Alcalá Pérez
Jefe de Enseñanza e Investigación**

Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el tratamiento del Lupus Eritematoso Cutáneo Discoide en adultos

Institución financiadora, elaboradora y responsable: Centro Dermatológico
“Doctor Ladislao de la Pascua”

Director: Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

Jefe de enseñanza: Dr. Daniel Alcalá Pérez

Autores

Elaboración Lina Donatella Petrocelli Calderón, Residente de Dermatología,
Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua
donapetrocelli@hotmail.com

Dr. Cesar Alfonso Maldonado García, Médico Adscrito en la Clínica de
Enfermedades Colágeno Vasculares Autoinmunes del Centro Dermatológico
Dr. Ladislao de la Pascua

Docmaldonado1@hotmail.com

Validación clínica: En proceso

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz, Director del Centro Dermatológico Dr. Ladislao
de la Pascua

Dra. Virginia Martínez Estrada, Jefa de la Clínica de Enfermedades Colágeno
Vasculares Autoinmunes del Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua

Participó en la validación metodológica: En proceso

Fecha de búsqueda de la información: 01 Julio 2009- 28 Febrero 2010

Fecha de elaboración: Enero – Marzo 2010

Fecha de actualización: Marzo 2013

Institución responsable: Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua

Los autores asumen la responsabilidad editorial por el contenido y declaran que
no tienen conflicto de intereses.

INDICE

Resumen	4
Propósito clínico:	6
Usuarios:	6
Beneficiarios:	6
Impacto sobre la salud:	6
Oportunidades de investigación	7
Metodología	
Protocolo de Búsqueda	8
Sistema de calificación de las evidencias y recomendaciones	9
Proceso de validación:	11
Validación del contenido clínico	13
Antecedentes	15
Etiología y patogénesis	15
Clasificación	17
Lupus Eritematoso Discoide	18
Diagnóstico	20
Análisis de laboratorio.	20
Variedades clínicas de Lupus Eritematoso Discoide	21
Tratamiento	22
Justificación	23
Objetivo general	23
Objetivos específicos	23
Evidencias y recomendaciones	
a) Descartar Lupus Eritematoso Sistémico	24
b) Clasificación del Lupus Eritematoso Discoide:	26
c) Lupus Eritematoso Discoide de la Mucosa	27
Agentes ambientales	28
Agentes sistémicos:	29
Biológicos	29
Tratamiento del Lupus Eritematoso Discoide	30

Agentes tópicos

Esteroides tópicos	32
Esteroides intralesionales	35
Inhibidores de calcineurina	36
R-salbutamol	38
Retinoides tópicos	40
Terapia sistémica	41
Antimalaricos	41
Talidomida	44
Dapsona	46
Retinoides orales	47
Clofazimina	48
Auronafin (sales de oro)	50
Metotrexato	51
Sulfasalazina	53
Interferon alfa 2 ^a	54
Azatioprina	55
Micofenolato de mofetil	57
Ciclofosfamida	58
Ciclosporina	58
Biológicos	
Inmunoglobulinas intravenosas	59
Efaluzimab	60
Otros tratamientos en el Lupus Eritematoso Discoide	
Imiquimod	62
Crioterapia	63
Luz pulsada	63
Seguimiento de los pacientes con Lupus Eritematoso Discoide	63
Resumen de las Recomendaciones y Evidencias	66
Algoritmo para el tratamiento	67

Anexo 1.- Diferentes drogas utilizadas en el LED	68
Anexo 2.- criterios para el diagnóstico LED	70
Anexo 3 clasificación europea de los esteroides tópicos según su potencia ...	71
Anexo 4 .- índice de actividad del LES	73
Anexo 5.- criterios para la clasificación del LEC	80
Anexo 6: índice de actividad y daño del LEC	81
Anexo 7: Instrumento AGREE (www.agreecollaboration.org)	82
Anexo 8. Instrumento Clínico para validación de GPC	89
Definición de términos y abreviaturas utilizadas	98
Bibliografía	99

RESUMEN

El lupus eritematoso es una enfermedad de origen autoinmune, que clínicamente puede presentarse de diversas formas. A la afección exclusiva de la piel, se le denomina lupus eritematoso cutáneo. El lupus eritematoso discoide (LED) es la manifestación más frecuente del lupus cutáneo crónico, el cual se presenta entre los 21 y 50 años, con predominio del género femenino. (Panjwani S. 2009)

El LED se caracteriza por la presencia de placas con eritema, escama y atrofia en forma circular o de disco, que dejan como secuela cicatrices y alteraciones en la pigmentación.

Según su presentación clínica puede dividirse en localizado, que es el más común (70%) y diseminado. El primero afecta a cara y/o piel cabelluda y el segundo, cualquier topografía del cuello hacia abajo. La importancia de esto no solo se limita a las secuelas locales de la actividad del lupus, sino más bien a la implicación de órganos sistémicos. (Haydee 2010)

El diagnóstico es clínico y confirmado por estudio histológico en donde se encuentran principalmente engrosamiento de la membrana basal, con degeneración hidrópica de la misma e infiltrado inflamatorio perivascular. (Panjwani S. 2009)

Antes del inicio del tratamiento es importante realizar un abordaje adecuado para descartar la presencia de lupus eritematoso sistémico.

El tratamiento se puede dividir en tópicos o locales y sistémicos, esto de acuerdo a la presentación clínica, dejando los sistémicos para casos diseminados, con poca respuesta al tratamiento o donde se comprometa la funcionabilidad de una estructura anatómica.

En cuanto a la terapia tópica la fotoprotección y los esteroides de mediana y alta potencia siguen siendo de primera elección; los inhibidores de calcineurina se han utilizado también de forma eficaz. En la terapia sistémica de primera elección tenemos a los antimaláricos, seguidos por talidomida y otras drogas inmunosupresoras como lo son metotrexate, ciclofosfamida, azatioprina, etc. (Callen J. 2006)

La evolución de las lesiones tiende a ser crónica, con poca respuesta al tratamiento, dejando cicatrices que ocasionan deformidad y un impacto psicológico al paciente. Es por ello de vital importancia iniciar un tratamiento precoz y el más adecuado de acuerdo a la presentación clínica, basado en la evidencia científica. Con lo que se pretende de forma primordial minimizar los daños en el paciente, además de evitar el desperdicio de recursos al emplear otras terapias que no han demostrado ser eficaces.

Estas son las primeras guías clínicas de tratamiento del lupus eritematoso discoide, basadas en la evidencia científica, que se realizan con el objetivo principal de brindarle al médico una herramienta útil, práctica y accesible para la orientación en cuanto a la toma de las mejores decisiones en la práctica diaria.

PROPÓSITO CLÍNICO:

Tratamiento

USUARIOS:

Dermatólogos

BENEFICIARIOS:

Esta guía puede ser aplicada a todos los adultos (mayores de 18 años de edad), con diagnóstico clínico de lupus eritematoso cutáneo crónico variedad discoide confirmado por histopatología. No se aplica para el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo discoide en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

IMPACTO SOBRE LA SALUD:

Proporcionar una herramienta practica que guie a los médicos de una forma clara para la selección del tratamiento de pacientes con lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC) variedad discoide en diferentes presentaciones clínicas, con base en la evidencia científica

Disminuir las posibles secuelas del LECC discoide (atrofia, cicatriz y deformidad) al instaurar el tratamiento oportuno y recomendado por la mayor evidencia.

OPORTUNIDADES DE INVESTIGACIÓN

A pesar de que el lupus eritematoso cutáneo discoide es la variedad más común de lupus eritematoso, existe poca evidencia acerca de su tratamiento. Los estudios realizados con la mayoría de medicamentos presentan diseños de investigación inadecuados o muy antiguos.

Lo que ha llevado a que algunos clínicos ejerzan su práctica clínica en base a su propia experiencia u opinión de expertos.

No existen guías de práctica clínica basadas en la evidencia hasta el momento, de ahí la importancia en realizar dichas guías.

METODOLOGÍA

1. Las guías de práctica clínica (GPC) nacen para facilitar la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas, frente a la gran variabilidad de estilos en la práctica clínica. Su mejor cualidad es que *se basan en una revisión exhaustiva y un análisis crítico de la evidencia científica.*

El proceso de elaboración de una GPC es costoso, requiere mucho tiempo y recursos humanos, así como personal con experiencia en el desarrollo de guías, habilidades de búsqueda bibliográfica y en lectura crítica. Consecuentemente la elaboración de una GPC basada en la evidencia y de alta calidad metodológica es una opción efectiva y eficiente para muchas organizaciones sanitarias, con lo cual se evita desperdicio de recursos. (Viana-Zulaica C. 2005)

2. Protocolo de Búsqueda

Se realizó una búsqueda en National Guideline Clearinghouse, Cochrane Library, embase, Ovid, ScienceDirect, Interscience, mdconsult, tripdatabase y Pubmed; este último como buscador principal, con los siguientes términos:

“Lupus erythematosus cutaneus”, “discoid lupus erythematosus”, “chronic lupus erythematosus cutaneus”.

Se combinaron con las siguientes palabras clave:

“therapy”, “treatment”, “topical therapy”, “systemic therapy”, “steroids”, “corticosteroid”, “antimalarials”, “topical calcineurin inhibitor”, “dapsone”, “thalidomide”, “acitretin”, “cyclosporine”, “Methotrexate”, “Azathioprine”, “Mycophenolate mofetil”, “Intralesional Steroids”, “smoking”, “photoprotection”, “sunscreen”, “retinoids”, “IVIG”, “Biologic agents”, “Efaluzimab”, “clofazimine”, “Intense light pulsed”, “cryotherapy”, “sulphasalazine”, “gold”, “interferon alpha-2a”, “imiquimod”, “approach”, “prognosis”

Se restringió la búsqueda a guías clínicas, meta análisis, ensayos clínicos, estudios de cohorte, y con algunas excepciones, medicamentos que no poseían algún tipo de estudio de diseños mencionados, se incluyeron casos y controles y reporte de series de casos.

Se tomaron en cuenta los estudios más recientes en cada uno de los rubros analizados, encontrándose la siguiente evidencia:

Una guía clínica, que no era específica del lupus eritematoso discoide, y además no estaba calificada según las evidencias o recomendaciones.

- Drake L, Dinehart M, Farmer ER et al. Guidelines of care for cutaneous lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol. 1996;34: 830-836

Se encontraron además 2 artículos de revisión por expertos que fueron calificados según nivel de evidencia y grado de recomendación, sin embargo no validados.

- Callen J. Therapy of cutaneous lupus erythematosus. *Dermatologic Therapy* 2001; 14:61-69
- Callen J. P. Update in the management of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2004; 151:731-736.

Dos revisiones sistematizadas

- Jessop S , Whitelaw D, Delamere FM. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD 002954
- Thrasivoulos George. Topical tacrolimus and pimecrolimus in the treatment of cutaneous lupus erythematosus: an evidence-based evaluation. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64:337–341

Se encontró además:

8 ensayos clínicos controlados

16 causiexperimentales

5 estudios de cohorte

1 estudio casos y controles

24 estudios de series y reportes de casos

22 artículos de revisión.

12 estudios descriptivos

3. Sistema de calificación de las evidencias y recomendaciones

Las definiciones de los niveles de evidencia científica y grados de recomendación, utilizadas en esta GPC son las de la Agency for Healthcare Research and Quality Research and Quality (AHRQ). La cual es una modificación de Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical Guidelines. Developing guidelines. BMJ, 1999; 318:593-596

Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
la: La evidencia proviene de meta-análisis de ensayos controlados, aleatorizados, bien diseñados.	A: Basada en una categoría de evidencia I. Extremadamente recomendable.
lb: La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado.	B: Basada en una categoría de evidencia II. Recomendación favorable
Ila: La evidencia proviene de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar	C: Basada en una categoría de evidencia III. Recomendación favorable pero no concluyente.
IIb: La evidencia proviene de, al menos, un estudio no completamente experimental, bien diseñado, como los estudios de cohortes. Se refiere a la situación en la que la aplicación de una intervención está fuera del control de los investigadores, pero su efecto puede evaluarse.	D: Basada en una categoría de evidencia IV. Consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación
III: La evidencia proviene de estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, como los estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles	
IV: La evidencia proviene de documentos u opiniones de comités de expertos o experiencias clínicas de autoridades de prestigio o los estudios de series de casos.	

1. Proceso de validación:

a. Validación de la calidad metodológica

El instrumento AGREE es una herramienta genérica diseñada principalmente para ayudar a productores y usuarios de guías de práctica clínica, en la evaluación de la calidad metodológica de éstas. Entendiendo como calidad metodológica a la confianza en que los sesgos potenciales del desarrollo de la guía han sido señalados de forma adecuada y en que las recomendaciones son válidas tanto interna como externamente y se pueden llevar a la práctica. Evalúa juicios acerca de los métodos utilizados en el desarrollo de las guías, el contenido de las recomendaciones finales y los factores relacionados con su aceptación.

La mayor parte de los criterios incluidos en el Instrumento AGREE se basan en asunciones teóricas, más que en evidencias empíricas. Han sido elaborados mediante discusiones entre investigadores de varios países que tienen una amplia experiencia y conocimiento sobre guías de práctica clínica.

Estructura y contenido del Instrumento AGREE

AGREE consiste en 23 preguntas clave organizadas en seis áreas. Cada área intenta abarcar una dimensión diferenciada de la calidad de la guía.

Alcance y objetivo (preguntas 1-3) se refiere al propósito general de la guía, a las preguntas clínicas específicas y a la población diana de pacientes.

Participación de los implicados (4-7) se refiere al grado en el que la guía representa los puntos de vista de los usuarios a los que está destinada.

Rigor de la elaboración (8-14) hace referencia al proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y para actualizarlas.

Claridad y presentación (15-18) se ocupa del lenguaje y del formato de la guía.

Aplicabilidad (19-21) hace referencia a las posibles implicaciones de la aplicación de la guía en aspectos organizativos, de comportamiento y de costes.

Independencia editorial (22-23) tiene que ver con la independencia de las recomendaciones y el reconocimiento de los posibles conflictos de intereses por parte del grupo de desarrollo de la guía.

Documentación

Los evaluadores deberían intentar identificar toda la información relativa al proceso de elaboración de una guía antes de ser evaluada. Esta información puede ser incluida en el mismo documento que las recomendaciones o puede ir resumida en un informe técnico aparte, en publicaciones o en informes de política sanitaria. Recomendamos que lea la guía y toda la documentación acompañante antes de comenzar la evaluación.

Número de evaluadores requerido

Recomendamos que cada guía sea evaluada por, al menos, dos evaluadores y preferiblemente por cuatro dado que esto aumentará la fiabilidad de la evaluación.

Escala de respuestas

Cada ítem está graduada mediante una escala de 4 puntos desde el 4 "Muy de acuerdo" hasta el 1 "Muy en desacuerdo", con dos puntos intermedios: 3 "De acuerdo" y 2 "En desacuerdo". La escala mide la intensidad con la que un criterio ha sido cumplido.

Guía del usuario

Hemos proporcionado información adicional. Esta información pretende ayudarle a comprender las cuestiones y conceptos planteados. (www.agreecollaboration.org/pdf/es.pdf)

Comentarios

Junto a cada ítem hay un recuadro para comentarios. Por favor, use el recuadro para explicar las razones de sus respuestas.

Puntuación de las áreas

Las puntuaciones de las distintas áreas pueden calcularse sumando todos los puntos de los individuales de un área y estandarizando en total, cómo porcentaje sobre la máxima puntuación posible de esa área.

Nota:

Las puntuaciones de las seis áreas son independientes y no deber ser agregadas en una única puntuación de calidad. Aunque las puntuaciones de las áreas pueden ser útiles para comparar guías y para apoyar la decisión sobre si utilizar o recomendar una guía de práctica clínica, no es posible establecer umbrales, para dichas puntuaciones, que identifiquen una guía como “buena” o como “mala”.

Evaluación general

Al final del documento se incluye un apartado para realizar una evaluación general. Contiene una serie de opciones “Muy recomendada”, “Recomendada (con condiciones o modificaciones)”, “No recomendada”, y “No se sabe”. La evaluación general requiere que el evaluador haga un juicio sobre la calidad de la guía teniendo en cuenta cada uno de los criterios de evaluación.

b. Validación del contenido clínico

Se consideró necesario crear un instrumento con enfoque clínico, como resultado de analizar el alcance del instrumento AGREE en cuanto a su capacidad para identificar omisiones o redundancias específicas, íntimamente relacionadas al aspecto clínico. Este es un instrumento genérico con enfoque clínico, que se elaboró y validó en apariencia y contenido, por un grupo de médicos con diferentes especialidades y con grado de maestros.

El proceso de elaboración y validación se realizó de noviembre a diciembre de 2007 mediante la técnica formal de consenso de grupo nominal. Dicho método pretende obtener una visión colectiva de expertos sobre un tema a partir de rondas repetidas de preguntas. Los participantes en el proceso son reunidos repetidamente hasta obtener un acuerdo cercano a 100%. El consenso se obtuvo por un procedimiento de agregación de juicios individuales.

Autores

a) María Luisa Peralta Pedrero

Medica Familiar, Maestra en Ciencias, Investigador Asociado A

b) Laura del Pilar Torres Arreola

Medica Familiar, Maestra en Ciencias, Investigador Asociado B

c) Adriana Abigail Valenzuela Flores

Pediatra, Maestra en Ciencias, Investigador

d) Aide Sandoval Mex

Pediatra, Maestra en Ciencias

e) Norma Patricia Constantino Casas

Medica Familiar, Maestra en Ciencias, Investigador

f) Agustina Consuelo Medécigo Micete

Medica Familiar, Maestra en Ciencias

g) Antonio Barrera Cruz

Medico internista y reumatólogo, Maestro en Ciencias

h) Yuribia Karina Millan Gamez

Oftalmóloga

I) Virginia Rosario Cortés

Pediatra, Maestra en Ciencias

ANTECEDENTES

El lupus eritematoso (LE) es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, crónica que presenta una amplia diversidad de patrones clínicos con variedad de evolución y pronóstico. (Fabbri P. 2003)

El término Lupus eritematoso cutáneo (LEC) es aplicado a pacientes con lesiones cutáneas producidas por el LE, su presentación puede ser exclusivamente cutánea o parte de una enfermedad sistémica. (Camargo A. 2005)

La afección cutánea es la segunda manifestación más común de pacientes con LE después de la articular. (Werth V. 2007; Costner M. 2008)

El LEC ocurre en todos los grupos de edad con una media de 21 a 50 años (Panjwani S. 2009) y su prevalencia varía de 14.6 a 68 por 100,000 personas; su frecuencia es dos a tres veces mayor que la del lupus eritematoso sistémico (LES).(Callen J. 2004; Panjwani S. 2009)

En México no se tienen datos epidemiológicos precisos, sin embargo se conoce que su incidencia es de 1 por 1000 pacientes dermatológicos.

El 95% de los casos de LED se limita solo a la afección cutánea; el 5% restante puede desarrollar manifestaciones sistémicas de lupus. (López A. 2007)

EL LEC afecta más a mujeres en una relación 3:2 a 3:1, relación que es menor a la del lupus eritematoso sistémico (LES 9:1) (Costner M. 2008)

ETIOLOGIA Y PATOGENESIS

Las teorías etiopatogénicas del lupus eritematoso cutáneo son múltiples y no específicas. La combinación entre susceptibilidad del huésped (factores genéticos, hormonales) y factores ambientales (radiación ultravioleta, virus, drogas etc.) lleva a la pérdida de la autotolerancia y a la inducción de la respuesta autoinmune. (Costner M. 2008)

Se ha podido identificar una fuerte predisposición genética en individuos con LEC y la presencia específica de algunos haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) tipo II. Los pacientes que tienen la combinación de HLA-B8, DR-3, DRw52 tienen mayor riesgo relativo (7.4) de presentar Lupus Eritematoso Discoide (LED). (Costner M. 2008)

Otros factor genético que predispone es el polimorfismo del gen del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) (Lin J. 2007)

El sistema del complemento interviene en diferentes aspectos de la patogénesis del lupus. Algunas deficiencias como la de C1q, C2 y C4, así como de otros componentes de la vía clásica, se han relacionado con el desarrollo de LES y Lupus eritematoso cutáneo sub agudo (LECSA). (Werth V. 2001)

La radiación ultravioleta, tanto UVB como UVA, son el desencadenante ambiental más importante para la inducción y exacerbación de lupus eritematoso, identificándose la variedad de Lupus eritematoso cutáneo subagudo y tumidus como las más fotosensibles. Sin embargo se comunican datos de sensibilidad a la radiación ultravioleta en el 70% de los pacientes con lupus discoide. (Werth V. 2007)

Se ha observado que al irradiar los cultivos de queratinocitos con luz ultravioleta, se origina el desplazamiento de antígenos nucleares e intracitoplasmáticos a la membrana del queratinocito, lo que permite la unión de anticuerpos, así como el acúmulo de queratinocitos apoptóticos (Kuhn A. 2006)

El LED puede ser desencadenado por algunos medicamentos, los más comunes son la hidroclorotiazida, los antihistamínicos, los antagonistas de los canales de calcio, el naproxeno, los anticonceptivos orales y los estrógenos. (Camargo A.2005). Se ha demostrado en algunos estudios la asociación que existe entre el lupus discoide y el hábito del fumar. (Gallego 1999; Miot H. 2005)

CLASIFICACIÓN

James N. Gilliam, propuso clasificar las manifestaciones cutáneas de lupus eritematoso en lesiones específicas (que muestran datos histológicos específicos de lupus) y no específicas (aquellas con hallazgos histológicos inespecíficos de lupus); estas últimas se observan principalmente en la forma sistémica del Lupus y son índices de actividad de la enfermedad.(Fabbri P. 2003; Kuhn A. 2007; Costner M. 2008)

La manifestaciones cutáneas específicas del Lupus eritematoso, se subdividen en tres grandes grupos: Lupus eritematoso cutáneo Agudo (LECA), Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA) y lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC).

Tabla 1.

LESIONES EN PIEL DEL LUPUS ERITEMATOSO. MODIFICACIÓN DE LA CLASIFICACIÓN DE GUILLIAM	
I. Lesiones específicas del lupus eritematoso (caracterizada por Dermatitis de interfase)	II. Lesiones no específicas (sin dermatitis de interfase)
A. LECC 1. Lupus eritematoso discoide clásico (LED) i. LED Localizado ii. LED Generalizado 2. LED Hipertrófico/verrugoso 3. Paniculitis lúpica/lupus profundo 4. LED de la mucosa i. LED Oral	A. Enfermedad vascular cutánea 1. Vasculitis cutánea leucocitoclástica de pequeños vasos secundaria a la LE i. Púrpura palpable ii. Vasculitis urticariana 2. Vasculopatía i. Lesiones parecidas a la enfermedad de Degos

<ul style="list-style-type: none"> ii. LED Conjuntival iii. LED Nasal iv. LED Genital <p>5. LE tumidus/Lupus papulomucinoso</p> <p>6. LE pernio</p> <p>7. LED Liquenoide (LE–sobreposición liquen plano)</p> <p>B. LECSA</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. LECSA Anular 2. Papuloescamoso/psoriasiforme 3. LECSA Vesiculoampoloso anular 4. LECSA parecida a necrolisis epidérmica tóxica <p>C. LECA</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. LECA Localizada (eritema malar) 2. LECA Generalizado (morbiliforme) 3. LECA parecida necrolisis epidérmica tóxica 	<ul style="list-style-type: none"> ii. Atrofia blanca secundaria 3. Telangiectasia periungueal 4. Livedo reticularis 5. Tromboflebitis 6. Fenómeno de Raynaud 7. Eritromelalgia <p>B. Alopecia no cicatrizal</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Pelo Lúpico 2. Efluvio telógeno 3. Alopecia areata <p>C. Esclerodactilia</p> <p>D. nódulos reumatoides</p> <p>E. Calcinosis cutis</p> <p>F. lesiones ampollosas LE-inespecíficas (LES ampoloso)*</p> <p>G. Urticaria</p> <p>H. Mucinosi papulonodular</p> <p>I. Cutis laxa / Anetoderma</p> <p>J. Acantosis nigricans</p> <p>K. Eritema multiforme</p> <p>L. Úlceras en las piernas</p> <p>M. Liquen plano</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Las lesiones de LE tumidus no muestran dermatitis de interfase en la histopatología. Algunos proponen que LE tumidus debe clasificarse como LECC intermitente o no debe ser clasificado dentro del espectro de LEC.

*Incluye lesiones parecidas a dermatitis herpetiforme, parecidas a epidermolisis ampollosa adquirida y parecidas a penfigoide ampoloso (LE vesiculoampoloso)

Extraído de Klein R. Cutaneous Lupus and the Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index Instrument. Rheum Dis Clin North Am. 2010 Feb;36(1):33-51, vii.

LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

El Lupus eritematoso discoide constituye la forma más común de lupus eritematoso cutáneo crónico, el riesgo de asociación a una forma sistémica es del 5 a 10%. (Jurado F. 2005)

Se caracteriza por lesiones con bordes bien delimitados, eritematosos, con escama en su superficie y que crecen hacia la periferia dando la apariencia de una “moneda o disco”. El centro de la lesión amenudo contiene áreas de hiperqueratosis folicular con hiperestesia, estas son ligeramente dolorosas si se levantan manualmente (signo de la alfombra con tachuelas).

Con la evolución de la enfermedad las lesiones desarrollan atrofia, cicatriz, hipopigmentación en la parte central e hiperpigmentación en la periferia. Los folículos sufren daño irreversible dejando áreas alopécicas. (Camargo A. 2005)

La topografía más frecuente es la cara y la piel cabelluda, especialmente las mejillas, la frente, las orejas, el labio superior y el dorso de la nariz. Puede ocasionar mutilación y desfiguración. Menos frecuentemente afecta el tronco y las superficies extensoras de extremidades. Cuando está involucrado más de un segmento corporal se denomina lupus discoide diseminado.

Dentro de los principales diagnósticos diferenciales se encuentran la queratosis actínica, tiña de la cara, sarcoidosis y lupus vulgar. (Camargo A. 2005)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo discoide se basa en los hallazgos clínicos, la histología es requerida para confirmar el diagnóstico. Las características más importantes son a nivel de la epidermis, advirtiéndose hiperqueratosis ortoqueratósica, dilatación de los orificios foliculares con tapones de queratina, degeneración vacuolar de los queratinocitos de la membrana basal con presencia de cuerpos de Civatte o coilocitos, engrosamiento de la membrana basal con incontinencia del pigmento melánico y a nivel de la dermis un infiltrado de células mononucleares perivasculares y perifoliculares. (Panjwani S. 2009)

ANALISIS DE LABORATORIO.

Con la técnica de inmunofluorescencia directa se pueden observar depósitos de Ig G en la unión dermoepidérmica, también llamada “banda lúpica”, que está presente en la piel lesionada en todas las variantes de lupus eritematoso y en la piel no lesionada en los casos de LES.

El 30% de los casos de LED presenta anticuerpos antinucleares (ANA) positivos mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta. (Jurado F. 2005)

CRITERIOS DE DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO DISCOIDE.

1. Lesión en forma de disco bien delimitada con tapones córneos en los folículos.
2. La mayoría de las lesiones localizadas en áreas fotoexpuestas como la cara, la piel cabelluda y las orejas.
3. Hallazgos histológicos tales como hiperqueratosis, orificios foliculares dilatados con depósito de queratina compacta, degeneración vacuolar de la capa basal, infiltrados de células mononucleares perivasculares y perifoliculares en la dermis.
4. Evolución de la lesión a atrofia, formación de cicatriz y cambios en la pigmentación.
5. Banda lúpica positiva en las lesiones fotoexpuestas.

VARIEDADES CLINICAS DE LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

La mayoría de los pacientes presentan lesiones solo en la cabeza y/o cuello, a lo que se denomina LED localizado, si el tronco y las extremidades también están involucradas se le conoce como LED diseminado. Este último grupo tiene mayor tendencia a presentar ANA (+) y mayor riesgo de asociación con LES.

LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE HIPERTROFICO

También llamado lupus verrugoso, su frecuencia es baja y se presenta en asociación a otras lesiones de lupus discoide más características. Se manifiesta clínicamente por una marcada hiperqueratosis que da el aspecto de verruga y una pobre respuesta al tratamiento convencional. Aun no se ha determinado si es fotosensible

LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE PALMAR Y PLANTAR

Como lo indica su nombre afecta las extremidades, es poco frecuente y no responde adecuadamente a la terapia. No guarda relación con las manifestaciones clínicas ni serológicas de la enfermedad sistémica.

LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE DE LA MUCOSA

Posee las características clínicas e histopatológicas del lupus eritematoso cutáneo discoide, lo que permite distinguirlo de las lesiones en mucosas (úlceras orales) que presentan los pacientes con LES en fase activa. (Callen J. 2005)

TRATAMIENTO

La base del tratamiento del lupus eritematoso discoide es controlar la enfermedad para prevenir la deformidad. Debido a que esta enfermedad es fotosensible el uso de fotoprotectores siempre está indicado. Incluye todos los medios para evitar la radiación ultravioleta como lo son: uso de sombreros, ropa fotoprotectora, sombrilla; así como también el uso de fotoprotectores químicos y pantallas solares (Millard TP 2000; Walling H. 2009)

El tratamiento del lupus discoide depende de la variedad clínica y la topografía afectada. Si el paciente presenta lesiones localizadas se recomienda terapia tópica, pero si dichas lesiones son refractarias al tratamiento, o se presentan lesiones diseminadas o progresivas se tendrá que añadir la terapia sistémica.

Dentro de la terapia tópica los esteroides de alta potencia continúan siendo el pilar del tratamiento, sin embargo, también los inhibidores de la calcineurina han demostrado su eficacia. (Callen J. 2004)

En la terapia sistémica los antimaláricos son los medicamentos de primera elección, sin embargo existen otras alternativas en casos refractarios como el uso de talidomida, metotrexato, azatioprina. (Panjwani, 2009) (anexo 1)

A pesar de estar en la era de los medicamentos biológicos solo efalizumab ha demostrado utilidad en esta patología. Por el contrario, fármacos como infliximab y etanercept, empleados como tratamiento en otras enfermedades, han ocasionado el desarrollo de lesiones de lupus discoide en pacientes que no lo padecían. (Sticherling M. 2008)

Es por ello importante la realización de las primeras guías clínicas en el tratamiento de lupus eritematoso discoide, para orientar al médico en la toma de decisiones de forma práctica basadas en la mejor evidencia científica. Sin embargo, hay que recordar que estas guías son solo lineamientos y que la terapéutica final depende de individualizar el tratamiento en cada paciente.

JUSTIFICACIÓN

El lupus eritematoso cutáneo crónico variedad discoide es la forma más frecuente de presentación clínica del lupus eritematoso cutáneo, la mayoría de las veces se presenta en topografías expuestas como la cara, con el riesgo de generar cicatriz y atrofia que ocasionan deformidad o disfunción, lo que repercute en la calidad de vida del paciente.

En la actualidad no existen guías de práctica clínica del tratamiento del LECC discoide que hayan sido validadas y graduadas según los niveles de evidencia y grados de recomendación.

Es importante proporcionar una guía clínica que oriente al médico a tomar las mejores decisiones terapéuticas.

OBJETIVO GENERAL

Describir cuales son las diversas opciones de tratamiento tópico y sistémico indicados para las diferentes presentaciones clínicas del LECC discoide basados en la mejor evidencia científica

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Identificar las características clínicas que permiten elegir el tratamiento tópico y/o sistémico en el LECC discoide

Describir las medidas terapéuticas disponibles en la actualidad, sus indicaciones, posología, riesgos y beneficios de cada una de ellas

Describir opciones terapéuticas en casos refractarios de LECC discoide.

Determinar directrices en cuanto al seguimiento y evaluaciones en el tratamiento de los pacientes con LECC discoide

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

EVALUACIÓN INICIAL PARA EL TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO DISCOIDE

a) Descartar Lupus eritematoso sistémico

Evidencia

Yell en 1996 estudio las manifestaciones cutáneas de 73 pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) en un periodo de 5 años. Encontró que 18 pacientes (25%) tenían lupus eritematoso discoide, de los cuales en 12 (15%), habían precedido a las manifestaciones sistémicas. El 14% del total presentó cicatrices en la piel cabelluda secundarias a LED. (Yell JA. 1996).

III

En un estudio retrospectivo del 2008 que abarco un periodo de 10 años, se analizaron pacientes con lupus eritematoso, 178 de ellos con lupus cutáneo discoide y 77 con lupus sistémico. Se evaluaron parámetros clínicos y de laboratorio. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico presentaron con mayor frecuencia eritema malar 76%, úlceras en la boca 18% y lesiones de lupus eritematoso cutáneo agudo 39%, en comparación con los pacientes de lupus discoide, en quienes se encontró eritema malar 11%, úlceras en la boca 4% y lesiones de lupus eritematoso cutáneo agudo 3%. En cuanto a los hallazgos inmunológicos, los pacientes con lupus sistémico presentaron disminuidos los niveles del complemento C3 (34%) y C4 (43%), mayor presencia de anticuerpos anti DNA doble cadena (44.2%) y de anticuerpos anticardiolipinas (27.8%); en contraste con los pacientes con LED. En el resto de los exámenes se confirmó, como en estudios previos, que el LED no se asocia a afección orgánica a diferencia del LES (Koskenmies S. 2008)

III

En una extensa revisión publicada por Petri en el 2004 acerca de los criterios para clasificar al lupus eritematoso sistémico, menciona la realizada por la American Academy of Rheumatology en 1982 con un total de 11 criterios, cuya sensibilidad fue del 97% y especificidad del 89%. Una nueva revisión de dicha clasificación en 1997 modificó los criterios inmunológicos. Esta última modificación aún no ha sido validada. (Petri M. 2004) (Anexo 2)

Recomendación

Se recomienda que a todos los pacientes con lupus eritematoso discoide se les realice una evaluación clínica con énfasis en manifestaciones articulares, mucocutáneas, neuropsiquiátricas y cardiopulmonares, así como la toma de exámenes de laboratorio que incluyan biometría hemática, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, examen general de orina, creatinina sérica, nitrógeno ureico , depuración de creatinina, anticuerpos antinucleares, anti dsDNA y niveles de complemento, con el objetivo de descartar enfermedad sistémica o bien identificar oportunamente la presencia de al menos 4 de los 11 criterios de la American Academy of Rheumatology para la clasificación de lupus eritematoso sistémico.

b) Clasificación del lupus eritematoso discoide: Localizado y diseminado

Evidencia

El lupus eritematoso discoide es clasificado por la mayoría de los autores de manera arbitraria según su topografía en localizado o diseminado, el primero es aquel en donde las lesiones se presentan en cabeza y cuello y en el segundo las lesiones se presentan además de la topografía anterior, en cualquier parte el cuerpo por debajo del cuello. (Cardinali C. 2000)

IV

En un estudio retrospectivo de 10 años realizado por Cardinali y col en el año 2000 se evaluaron 186 pacientes con lupus eritematoso cutáneo, la variedad discoide se identificó en el 72.5% de los casos, de estos el 70% fue localizado y el 30% diseminado. La relación con el lupus eritematoso sistémico fue de 30% en el LED diseminado y de 7.3% en la forma localizada. Estudios previos con menor número de pacientes también encontraron una mayor asociación de la variedad diseminada con lupus sistémico. (Fabri P. 2003)

III

Recomendación

Se recomienda que en la evaluación inicial los pacientes con lupus eritematoso discoide sean clasificados en su forma localizada o diseminada, debido a que en esta última el abordaje terapéutico es diferente y a que tiene mayor probabilidad de asociación a lupus eritematoso sistémico.

C

c) Lupus eritematoso discoide de la mucosa

Evidencia

En un estudio descriptivo realizado por Schiödt en 32 pacientes con lupus eritematoso discoide oral, el 75% se encontraban sintomáticos con un promedio de duración de las lesiones de 4 años. (Schiödt M.1978)

III

En el año 1984 este mismo autor realizó un estudio de 6 años de seguimiento de lupus cutáneo discoide en 66 pacientes. En el momento inicial del estudio en 10 pacientes (15%) se identificó el lupus eritematoso sistémico, y 5 pacientes (8%) con LED desarrollaron LES en los 6 años de seguimiento. La lesión discoide en cavidad oral fue la manifestación inicial en 6 de los 15 pacientes con lupus eritematoso sistémico. (Schiödt M.1984)

IIb

Burge y colaboradores en 1989, reportan la afección a mucosas en el 24% de 68 pacientes con LED, destacando el predominio por la cavidad oral y la evolución asintomática. (Burge SM.1989)

III

En el 2003, en Brasil, Proenca y Guimeraes, realizaron un estudio retrospectivo que abarcó 14 años, en donde observaron características clínicas de pacientes con lupus eritematoso crónico variedad discoide. Se analizaron 290 casos, lo que constituye el estudio con mayor número de pacientes al momento. La afección de mucosas se presentó en el 27.2% de los casos y 20 pacientes de ellos (6.9%), tenían más de una topografía comprometida. Las mucosas más afectadas por orden de frecuencia fueron los labios 19.6%, la mucosa oral 7.5%, la mucosa ocular 7.2% y la mucosa nasal 2.4%.(Proenca T. 2003)

III

Recomendación

Es recomendable que en la evaluación inicial del paciente con lupus eritematoso discoide, se exploren las mucosas oral, ocular, nasal y genital ya que las lesiones pueden ser asintomáticas.

C

Se recomienda que como en todo caso de lupus eritematoso discoide se realicen evaluaciones periódicas a fin de identificar oportunamente manifestaciones sistémicas de lupus eritematoso sistémico.

B

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES DEL TRATAMIENTO PARA EL LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

AGENTES AMBIENTALES

1.- Cigarrillo

AGENTES TÓPICOS O LOCALES:

- 1.- Protección solar**
- 2.- Esteroide**
- 3.- Esteroide intralesional**
- 4.- Inhibidores de calcineurina**
- 5.- R salbutamol**
- 6.- Retinoide**

AGENTES SISTÉMICOS:

- 1.- Antimaláricos**
- 2.- Talidomida**
- 3.- Dapsona**
- 4.- Retinoides orales**
- 5.- Sulfasalazina**
- 6.- Clofazimina**
- 7.- Aurofin**
- 8.- Metotrexate**
- 9.- Interferon alpha 2a**
- 10.- Azatioprina**
- 11.- Micofenolato de Mofetil**
- 12.- Ciclofosfamida**
- 13.- Ciclosporina**

BIOLOGICOS

- 1.- Inmunoglobulinas humana intravenosa**
- 2.- Efaluzimab**

OTROS

- 1.- Imiquimod**
- 2.- Crioterapia**
- 3.- Luz pulsada**

TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

Agentes ambientales

a) Cigarrillo:

Evidencia

Miot en el 2005 en un estudio de 57 casos con 215 controles, demostró la asociación del lupus eritematoso discoide con el hábito de fumar cigarrillo, al encontrar que los pacientes con LED tenían mayor prevalencia de tabaquismo (84.2%) en relación con los controles (33.5%). La razón de momios ajustada para el género, edad e índice de exposición de radiación ultravioleta en la ciudad de origen fue 14.4 (con intervalo de confianza 6.2-33.8, $P < 0.01$) (Miot H. 2005).

III

En un estudio transversal con 310 pacientes con lupus eritematoso, de los cuales 77 tenían variedad discoide, se observó que este grupo poseía la mayor incidencia de tabaquismo en la visita médica inicial con un 57%, al compararlo con el 34% de pacientes con lupus sistémico y el 35% del lupus eritematoso cutáneo subagudo. La diferencia de los pacientes con lupus eritematoso y la población general en relación al cigarrillo fue significativamente estadístico ($P < 0.001$). (Koskenmies S. 2008)

IV

Recomendación

Se recomienda que todos los pacientes con lupus eritematoso cutáneo discoide eviten o suspendan el hábito de fumar cigarrillo

C

AGENTES TOPICOS

1. Fotoprotección

Evidencia

En un ensayo clínico no controlado de 100 pacientes con lupus eritematoso cutáneo, de los cuales 46 presentaban lupus eritematoso discoide, se les expuso a pruebas fotoinducidas con radiación ultravioleta dando un seguimiento de 2 meses posterior a la exposición, se observó que de los 46 pacientes con lupus discoide, 41 (89%) resultaron positivos a los pruebas, con lo que se demostró la fotosensibilidad en esta variedad clínica del lupus eritematoso cutáneo. (Sanders C. 2003)

IIb

En el estudio de Stege, un ensayo clínico aleatorio doble ciego con 11 pacientes, se comparó tres protectores solares comerciales con el placebo produciendo pruebas de fotoinducción. Se observó que en el grupo placebo todos los pacientes desarrollaron lesiones de LED, y de los tres protectores comerciales el protector denominado A, que contenía químicos contra UVB como Octocrylene; y contra UVA como Mexoryl SX, Mexoryl XL, Parsol 1789 y TiO₂; fue el más efectivo al prevenir la aparición de lesiones en el 100% de los pacientes. Concluyeron que el uso de protectores solares prevenía la activación de las lesiones de LES; además que el protector ideal debe ser de amplio espectro, cubrir UVA y UVB. Esto incluye pantallas físicas como el dióxido de titanio u oxido de zinc (Stege H. 2000)

I b

En un ensayo clínico no controlado con 22 pacientes, en quienes se aplicó fotoprotector en la región de la espalda y se evaluó su persistencia en el tiempo en cuanto a la realización o no de actividades, se observó que a las 8 horas el FPS disminuyó en un 55% con actividades y 25% en reposo.(Beyer DM. 2010)

IIb

En la literatura los expertos sugieren el uso diario del protector solar con reaplicación en varias ocasiones durante el día, especialmente entre 10am y 4pm; así también como el uso de ropa fotoprotectora (Callen J. 2004) (Millard TP. 2000)

IV

Recomendación

El uso de la fotoprotección es ampliamente recomendado en todos los casos de lupus eritematoso discoide. El uso de ropa fotoprotectora, sombreros u otros accesorios para evitar la radiación ultravioleta tienen mucha utilidad. Se recomienda el uso de bloqueador solar con factor de protección arriba de 60 y la combinación de productos químicos y físicos que cubran UVB y UVA como Mexoryl SX, Mexoryl XL, Parsol1789, Dióxido de titanio y oxido de zinc, los cuales han demostrado ser la mejor opción.

A

La aplicación del protector solar debe ser cada 4 horas todos los días independientemente del grado de exposición solar.

B

ESTEROIDES TOPICOS

Evidencia

La mayoría de los expertos consideran a los esteroides la terapia tópica de primera elección en el manejo de lupus eritematoso discoide, debido a la efectividad, tolerabilidad, bajo costo y por su rápida acción. Sin embargo, su uso por periodos prolongados está limitado por sus efectos adversos como lo son púrpura, telangiectasias, atrofia y estrías. Los esteroides tópicos se clasifican de acuerdo a su nivel de potencia, medido por su capacidad vasoconstrictora. (anexo 3, tabla I).

Para evitar sus efectos adversos (anexo 3, tabla II)) se sugiere utilizar

su potencia de acuerdo al sitio y tipo de lesión, la mayoría de expertos sugieren que en lesiones de cara se debe utilizar uno de leve a moderada potencia como hidrocortisona, desonide o aclometasona; en brazos y tronco uno de moderada potencia como acetono de triamcinolona o valerato de betametasona y en lesiones de palmas y plantas e hipertróficas uno de alta potencia como clobetasol o halobetasol. (Callen J. 2004; Callen J. 2006; Panjwani S. 2009)

IV

Sin embargo, a menudo son solo los esteroides potentes y superpotentes (clase I y II) los más efectivos en el caso de lupus eritematoso discoide como se informa en la revisión sistematizada de Cochrane en donde se encontró un solo estudio controlado, aleatorizado y cruzado de 78 pacientes con lupus eritematoso discoide (LED) en el cual se demostró la superioridad de fluocinomida 0.05% al obtener curación o mejoría de las lesiones en un 27% contra un 17% obtenido con hidrocortisona 1% en crema. Los autores concluyen que los esteroides han demostrado ser la terapia más eficaz hasta el momento. (Jessop S. 2009)

la

Basados en un ensayo clínico controlado donde se evaluó el grado de atrofia utilizando la cámara de Duhring, se expuso a pacientes sanos en forma diaria a diferentes clases de esteroides de forma oclusiva, obteniendo a la tercer semana, atrofia y telangiectasias en la mayoría de ellos (Frosch P. 1981); es por ello que las guías de la Academia Americana de Dermatología sobre el uso de corticoesteroides tópicos recomiendan desde 1996, ciclos cortos de un máximo de 3 semanas de uso diario, y en casos de dermatosis crónicas como el LED, continuar posteriormente con terapias de cada tercer día o terapia en pulso solo durante los fines de semana. Además sugieren de una a dos aplicaciones máximas durante el día.

Ila

Sin embargo, la mayoría de los autores, a fin de minimizar la posibilidad de efectos no deseados, recomiendan 2 semanas como máximo de tratamiento en forma continua y posteriormente alternar con 2 semanas de descanso o dos veces por semana o terapia solo los fines de semana (Drake LA. 1996) (Madan V. 2009)

IV

En un reciente estudio retrospectivo en el 2009, con 13 pacientes con lupus eritematoso cutáneo refractarios a tratamiento, 11 de ellos con la variedad discoide, se les aplicó la terapia de combinación de tacrolimus 0.3% con propionato de clobetasol 0.05%, comparándolos con 5 pacientes que recibieron solo tacrolimus 0.1%, tres de ellos con lupus discoide. Ambos medicamentos se aplicaron dos veces al día. La respuesta terapéutica con el tratamiento combinado fue de excelente a buena en el 81% de los pacientes con LED y del 31% en el grupo de tacrolimus. Los eventos adversos fueron telangiectasia en 1 paciente y acné en otro. La conclusión del estudio fue que posiblemente la combinación de tacrolimus y clobetasol sea superior a la monoterapia con tacrolimus en lupus discoide refractarios. Hasta el momento no se cuenta con ensayos clínicos controlados que apoyen estas conclusiones. No está disponible la presentación de tacrolimus 0.3% utilizada en el estudio. (Madan V. 2010)

III

Recomendación

Se recomiendan los corticoesteroides tópicos como tratamiento de primera línea para el lupus eritematoso discoide no generalizado y como medida adyuvante, en el lupus discoide generalizado, cuya potencia deberá ser alta, como fluocinomida 0.05% o propionato de clobetasol 0.05%, con la debida precaución en topografías como cara, pliegues o en áreas de piel delgada.

A

La aplicación de estos medicamentos se recomienda de una a dos

veces al día todos los días, hasta por un máximo de 2 semanas, para evitar eventos adversos, posteriormente reducir su frecuencia a dos veces por semana, días alternos o durante los fines de semana.

B

No existe suficiente evidencia que recomiende la superioridad del corticoesteroide al combinarlo con inhibidores de calcineurina como tacrolimus al 0.3%

C

ESTEROIDES INTRALESIONALES

Evidencia

En 1962 Ferguson trató 13 pacientes con lupus eritematoso discoide con lesiones refractarias a antimaláricos, utilizó la combinación de estos últimos con triamcinolona intralesional. A todos se les realizó biopsia previa y post tratamiento. Se les inyectó 0.1ml de triamcinolona (10mg/ml) en dermis superior en la superficie afectada en aplicaciones de 1 cm de distancia, aplicadas una vez por semana. En todos los casos se observó mejoría clínica de las lesiones Y en algunos incluso curación.

Los cambios histológicos fueron disminución de hiperqueratosis, tapones córneos y adelgazamiento de la epidermis. Se presentaron dos fracasos terapéuticos cuando se interrumpió el uso de antimaláricos (mepacrine), mismos que se controlaron al reiniciar nuevamente el medicamento. Se concluyó el uso benéfico de la combinación de antimaláricos con triamcinolona intralesional en pacientes con lupus discoide refractario. No se presentaron eventos adversos como la atrofia.(Ferguson J. 1962)

IIb

El último estudio fue realizado por Callen en 1985, consistió en un reporte de casos con pacientes que presentaban lesiones de lupus discoide en palmas y plantas el esteroide que se utilizó en todos los

casos fue triamcinolona intralesional en una presentación de 3mg/ml, se obtuvieron resultados favorables con mejoría y resolución de las lesiones.(Callen J. 1985)

En el resto de los estudios los esteroides intralesionales se han utilizado en lesiones únicas, en piel cabelluda, en palmas y plantas, lesiones hiperqueratósicas o refractarias a los esteroides tópicos, con mejoría importante de las lesiones. IV

Al momento no se han realizado ensayos clínicos controlados que comprueben su eficacia. En todos los casos existe riesgo de eventos adversos como atrofia y telangiectasias, por lo que debe ser administrado por un experto.(Callen J. 2006)

La dosis de triamcinolona sugerida en las guías de los cuidados del lupus eritematoso cutáneo es 2.5 a 5 mg/ml para lesiones en cara y 5 a 10mg/ml para lesiones en otras topografías distintas de cara con intervalos entre 3 a 4 semanas. (Drake LA. 1996)

IV

Recomendación

Se recomienda el uso de esteroides intralesionales como triamcinolona en casos de lupus discoide con lesiones hipertróficas, o resistentes a tratamiento tópico en áreas con menor riesgo de atrofia como piel cabelluda, palmas y plantas. El acetónido de triamcinolona se administra en concentraciones entre 2.5 a 5mg con 1 cm de distancia entre cada punto de aplicación. El tratamiento debe repetirse cada mes evaluando que no se presenten eventos adversos como atrofia y telangiectasias. C

En el caso de LED con fracaso terapéutico a antimaláricos es recomendable añadir esteroides intralesionales, los cuales en sinergia con antimaláricos como mepacrine han demostrado eficacia en dichos casos que no responden a tratamiento convencional. B

INHIBIDORES DE CALCINEURINA

Evidencia

Al momento se han realizado dos ensayos clínicos con los inhibidores de calcineurina.

El primero es un ensayo clínico controlado, doble ciego, aleatorio que comparó el tacrolimus 0.1% con el clobetasol 0.05% crema, en 10 pacientes con lupus eritematoso cutáneo, de estos 4 con la variedad discoide, se concluyó que ambos medicamentos son igualmente eficaces, con la ventaja de que tacrolimus proporciona mayor seguridad en cuanto a su uso prolongado (Tzung TY. 2007)

lb

En el segundo ensayo clínico en 2009, doble ciego, aleatorio, con 10 pacientes con lupus eritematoso discoide se comparó pimecrolimus 1% tópico contra valerato de betametasona 0.1% crema, durante 8 semanas de tratamiento y 8 semanas de seguimiento.

Los resultados revelaron mejoría de las lesiones en un 86% y 73% para el grupo de pimecrolimus y de betametasona respectivamente ($p=0.043$), sin embargo, la diferencia entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa ($p=0.1$) (Barikbin B. 2009)

lb

En una revisión sistematizada del 2008 acerca de los inhibidores de calcineurina tópicos, pimecrolimus y tacrolimus en el tratamiento de lupus eritematoso cutáneo, se concluyó que estos medicamentos pueden ser eficaces sobre todo en algunos casos recalcitrantes; además ofrecen ventaja en cuanto a eventos adversos al compararlo con los esteroides tópicos, pero la mayoría de la evidencia proviene de reporte de casos aislados y estudios abiertos con poca cantidad de pacientes. (Thrasivoulos G. 2008)

la

A pesar de que los inhibidores de calcineurina tienen buenos resultados como monoterapia, en un reciente estudio retrospectivo con 13 pacientes de lupus eritematoso discoide refractarios, demostró mucha superioridad al ser combinado con propionato de

clobetasol en crema, sin embargo se necesitan ensayos clínicos con mayor número de pacientes para apoyar esta conclusión. (Madan V. 2010).

Pimecrolimus y Tacrolimus son macrolactámicos que actúan como inmunomoduladores a través de diversos mecanismos de acción siendo el principal de ellos el bloqueo de la activación de células T. Su eficacia aumenta cuando se utiliza de manera oclusiva, y casi no tiene efecto sobre las lesiones queratósicas por su poca penetración. El Tacrolimus tópico se encuentran en concentraciones al 0.03% y 0.1%; y pimecrolimus. La dosis recomendada es dos veces al día. Su efecto adverso más frecuente es la irritación. No se ha comprobado carcinogenicidad. (Lampropoulos CE. 2010)

Posterior al tratamiento continuo con esteroide tópico durante 2 a 3 semanas, los autores han utilizado con buenos resultados los inhibidores de la calcineurina en la modalidad de días alternos con los esteroides tópicos, de manera que el esteroide se aplica 2 o 3 veces por semana y el resto de los días se administra el tacrolimus al 0.1%.

Recomendación

Se recomienda el uso de Tacrolimus y Pimecrolimus como terapias tópicas alternativas a los esteroides tópicos de alta potencia en el lupus eritematoso cutáneo discoide, debido a su seguridad y eficacia. Su mayor utilidad es en la terapia de mantenimiento a largo plazo.

No se recomienda inhibidores de calcineurina tópicos en lesiones queratósicas de lupus eritematoso cutáneo discoide.

Tanto pimecrolimus como tacrolimus se administran dos veces al día en el área afectada

Aun no existe suficiente evidencia para recomendar su uso combinado con esteroides tópicos

III

BPC

A

C

R-SALBUTAMOL

Evidencia

En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, multicéntrico del 2009, se comparó 19 pacientes con R- salbutamol 0.05% crema contra 18 pacientes con placebo. Los pacientes con lupus discoide tenían al menos una lesión de inicio reciente. El medicamento se utilizó dos veces al día por 8 semanas, de forma segura y sin eventos adversos importantes. Se midió la mejoría en base a la escala clínica del índice de severidad y enfermedad por área del lupus eritematoso cutáneo localizada modificada (LCLASI), que evalúa el eritema, escama, induración y el prurito. Se evidenció mejoría estadísticamente significativa en cada una de las características, incluido el tamaño de la lesión, en relación al placebo, sin embargo, la suma del puntaje total de la escala LCLASI no tuvo significancia estadística. (Jemec GB. 2009)

Ib

Un estudio abierto en el 2007 también demostró mejoría en lesiones de 5 pacientes con lupus discoide refractarias a tratamiento.²

Su mecanismo de acción es inhibir moléculas y citoquinas proinflamatorias como las producidas por las células CD4. Su aplicación es dos veces por día. Los eventos adversos documentados fueron cefalea, dolor de espalda Y nasofaringitis los cuales no tuvieron mayor diferencia que con el grupo placebo. (Wulf HC. 2007)

IIb

Recomendación

El uso de R-salbutamol 0.05% crema puede utilizarse como terapia alternativa en el lupus eritematoso discoide con alta seguridad y tolerabilidad. Se administra vía tópica dos veces al día.

A

No se han realizado estudios que permitan recomendar su uso en embarazadas y niños.

RETINOIDES TOPICOS

Evidencia

El Tazaroteno ha sido empleado en dermatosis como psoriasis debido a su mecanismo de acción en la regulación de la expresión de genes al modular la proliferación y diferenciación de las células epidérmicas. Sin embargo, existe muy poca evidencia en cuanto a su uso en el lupus discoide, se ha utilizado más en otras variantes del lupus eritematoso cutáneo. En la actualidad solo se ha publicado un caso de lupus discoide localizado tratado eficazmente con Tazaroteno (Edwards KR. 1999)

IV

Recomendación

No existe suficiente evidencia para recomendar los retinoides en el tratamiento del lupus discoide. Se le puede considerar como una terapia alternativa en lesiones queratósicas y refractarias a otros tratamientos. No se recomienda su uso durante el embarazo, lactancia e infancia

D

TERAPIA SISTÉMICA

La terapia sistémica en el lupus eritematoso cutáneo discoide está indicada tanto en la variedad localizada y diseminada, en la primera fundamentalmente cuando aún siendo placa única compromete la funcionalidad por su topografía, por ejemplo, regiones periorificiales o bien, que no respondan al tratamiento tópico y progresen, o bien que las lesiones sean numerosas. (Panjwant S. 2009)

ANTIMALARICOS

Evidencia

Los antimaláricos se consideran piedra angular del tratamiento sistémico del lupus discoide.

En la revisión sistematizada del grupo Cochrane actualizada en el 2009, se encontró solo un estudio clínico, aleatorizado, doble ciego en donde se comparó la hidroxicloroquina con la acitetrina. El porcentaje de pacientes que mejoraron con hidroxicloroquina fue en 50% de un total de 30 pacientes, se obtuvo mejoría marcada y en algunos casos resolución de las lesiones. Los eventos adversos se observaron en EL 20% de los casos y los más frecuentes fueron las alteraciones gastrointestinales. A pesar de que los resultados generales fueron similares en ambos grupos, hubo una diferencia estadísticamente significativa con $P=0.006$ que demostró la superioridad de la hidroxicloroquina. (Jessop S. 2009)

la

Su eficacia puede disminuirse por el hábito de fumar cigarrillo como se comprobó en un estudio descriptivo de 61 pacientes con lupus eritematoso cutáneo, cuarenta y siete con la variedad discoide, en donde la respuesta clínica a la terapia con antimaláricos fue del 90% en pacientes no fumadores contra un 40% en pacientes fumadores. (Jewell ML. 2000)

III

Existen otros antimaláricos utilizados como quinacrina (también conocida como mepacrina) sin embargo, hasta el momento no se han realizado ensayos clínicos con este fármaco.

En un estudio retrospectivo con 34 pacientes afectados con lupus eritematoso cutáneo, resistentes al uso de hidroxicloroquina como monoterapia, se evaluó el tratamiento combinado de quinacrina 50mg y 100 mg por día más hidroxicloroquina a dosis de 5mg/kg/día; de los 19 casos con lupus discoide todos presentaron mejoría significativa. Los eventos adversos se presentaron en el 8% del total de pacientes, el más frecuente fue la coloración amarilla de la piel, se presentó 1 caso de hepatitis fulminante. El estudio concluye que la combinación de quinacrina con hidroxicloroquina administrado en al menos un periodo de 8 semanas es eficaz en los casos de LED refractarios a hidroxicloroquina como monoterapia. La desventaja de la quinacrina es que no está disponible comercialmente en muchos países. (Cavazzana I. 2009)

III

En la guía clínica del cuidado de lupus cutáneo sugieren que si no hay respuesta a cloroquina como monoterapia en las primeras 8 a 12 semanas, se sustituya por hidroxicloroquina y se añada quinacrina⁴.

El mecanismo de acción de los antimaláricos no está claro, se cree que tiene propiedades inmunomoduladoras antiinflamatorias y fotoprotectoras contra la radiación ultravioleta. (Drake LA.1996)

IV

Los principales eventos adversos son gastrointestinales, hepáticos, miopatía, cardiomiopatía, erupciones cutáneas, hiperpigmentación, prurito e hipopigmentación de pelo o uñas. Se han comunicado algunos casos de toxicidad hematológica con quinacrina. Los pacientes con déficit de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD) son más propensos a la anemia hemolítica, por eso la determinación basal de la enzima G6PD , biometría hemática completa y química sanguínea deberían realizarse en todos los

pacientes antes de iniciar la terapia.

La dosis máxima utilizada de hidroxiclороquina es de 6.5mg/kg/día y la de cloroquina es de 4mg/kg/día. El daño ocular más importante es la retinopatía irreversible que es dosis dependiente y se ve más frecuente con cloroquina, menor con hidroxiclороquina y ausente con quinacrina. Debe de realizarse evaluación oftalmológica cada 6 a 12 meses según las guías clínicas inglesas (Jones SK. 1999; Callen J. 2004)

Recomendación

Se recomienda el uso de antimaláricos como terapia sistémica de primera línea para el tratamiento de lupus cutáneo discoide generalizado o refractario a terapia tópica. A fin de evitar eventos adversos es necesaria la evaluación periódica a nivel oftalmológico, hematológico y hepático.

La dosis máxima de cloroquina es de 4mg/kg/día y la de hidroxiclороquina de 6.5mg/kg/día, en relación al peso corporal ideal; ya que la toxicidad ocular esta en relación más con la dosis diaria utilizada que con la duración de la terapia. La hidroxiclороquina de es el antimalárico de elección por su menor toxicidad ocular.

Se recomienda que en caso de no obtener mejoría con la hidroxiclороquina a las 8 semanas de tratamiento, se añada quinacrina a dosis de 100mg/día. La disponibilidad de esta droga es muy baja al no comercializarse en varios países.

No se recomienda el uso combinado de hidroxiclороquina con cloroquina por el riesgo de incrementar la toxicidad ocular.

Se sugiere suspender y evitar el tabaquismo en pacientes que están en tratamiento con antimaláricos debido a que el cigarrillo disminuye la eficacia de estos.

A

C

TALIDOMIDA

Evidencia

En el más extenso estudio clínico realizado con la talidomida, se trató a 60 pacientes con lupus eritematoso discoide con un seguimiento durante 2 años. En los resultados se observó mejoría y curación en un 90% de los casos, con recaída en el 71% de los pacientes al suspender el tratamiento, por lo que se administró nuevo ciclo de talidomida con buena respuesta. Se observaron leves eventos adversos, presentando el 25% neuropatía periférica de tipo sensorial de intensidad leve a moderada. (Knop J. 1983)

IIb

En el 2000 Kyriakos, en un ensayo clínico no controlado utilizó talidomida en pacientes con lupus eritematoso discoide. Se obtuvo respuesta completa en el 54.5% y respuesta parcial en el 22.7%. El 13.6% abandono el estudio por no tolerar los eventos adversos del medicamento, tales como mareo (40.9%) y somnolencia (18.2). No se confirmaron casos de neurotoxicidad. (Kyriakos K. 2000)

IIb

Cuadrado y colaboradores realizaron un estudio clínico prospectivo que incluyó 48 casos con lupus eritematoso cutáneo severo con poca respuesta a otros tratamientos sistémicos; se evaluaron 3 dosis de talidomida: 100mg/ día, 50mg/ día y 50mg días alternos, 18 de los 48 casos presentaban lupus discoide, de los cuales en el 78% se obtuvo mejoría ($P < 0.37$). La neuropatía periférica se presentó en 13 de los 48 pacientes (27%) y si bien no se especifico cuántos de ellos pertenecían al grupo de lupus discoide, si es importante destacar que en todos los grupos de tratamiento se observó la neuropatía periférica; lo que permite inferir la participación de la susceptibilidad genética en el desarrollo de este evento adverso (Cuadrado M. 2005)

IIb

La talidomida actúa como antiinflamatorio e inmunomodulador a través de la inhibición del factor de necrosis tumoral alfa. Se utiliza en dosis de 50 a 200mg cada día, sus eventos adversos son dosis dependiente, los más frecuentes son mareo, cefalea, ganancia de peso, amenorrea, neuropatía sensorial, la cual no siempre es reversible al interrumpir el tratamiento, y de los menos frecuentes son los eventos trombóticos.

Se ha demostrado que la talidomida es teratogénica por lo que está contraindicada en mujeres embarazadas o en riesgo de estarlo, razón por la cual la distribución de este medicamento no está disponible en algunos países. (Kyriakos K. 2000)

Los autores han utilizado a la talidomida como terapia sistémica de primera línea en combinación con la cloroquina en algunos casos en los que por la topografía afectada se compromete la función y, por lo tanto, se desea obtener una rápida respuesta farmacológica mientras los antimaláricos alcanzan su efecto terapéutico máximo

IIb

BPC

Recomendación

Se recomienda la talidomida como terapia alternativa en casos de lupus eritematoso discoide refractarios a otros tratamientos sistémicos.

Se recomienda utilizar 100-200mg/día y luego disminuir la dosis paulatinamente hasta 50-mg/día o incluso 2 veces por semana. La talidomida se debe considerar una terapia de inducción a la remisión y no de mantenimiento. A fin de minimizar el riesgo de sus eventos adversos. Contraindicada en embarazo y lactancia.

B

DAPSONA

Evidencia

En un estudio clínico no controlado con 13 pacientes con lupus discoide, quienes recibieron dapsona en un periodo de 1 a 27 meses, se observó respuesta benéfica en el 48% de los pacientes y de estos el 24% presentó respuesta marcadamente favorable. Su eficacia aumento cuando se combino con antimaláricos. Los eventos adversos aunque no fueron serios se observaron en el 18% de los casos (Lindskov R. 1986) IIb

No se han realizado más estudios hasta el momento. La dosis de dapsona es de 25-200mg/día. Los eventos adversos más temidos son la metahemoglobinemia, la anemia hemolítica y el síndrome sulfónico, por lo que es importante la evaluación basal y periódica de las condiciones generales del paciente, así como determinar, previo al inicio del tratamiento, los niveles séricos de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. (Sticherling M. 2008)

Recomendación

Se recomienda Dapsona en pacientes con lupus eritematoso discoide como terapia de segunda elección para casos refractarios al uso de terapia sistémica de primera línea, especialmente útil en lesiones de vasculitis. La dosis varía de 25 a 200mg cada día. Debe de monitorizarse función hematológica al iniciar el tratamiento y de forma subsecuente B

RETINOIDES ORALES

Evidencia

En una extensa revisión sistematizada del grupo Cochrane se encontró un solo ensayo clínico controlado, doble ciego, multicéntrico (Ruzicka T. 1992) en el que se comparó la eficacia de acitretina 50mg cada día en 29 pacientes, contra hidroxicloroquina 400mg cada día en 30 pacientes, En el periodo de 8 semanas, se observó para el grupo de acitretina mejoría marcada o resolución del eritema en un 42%, mejoría del aspecto infiltrado de las lesiones en un 63% y de la escama e hiperqueratosis en un 60%. La hidroxicloroquina fue ligeramente superior en los resultados. Los principales eventos adversos con el retinoide fueron la queilitis, la xerosis y el prurito que motivaron el abandono del estudio en 4 pacientes. (Jessop S. 2009)

la

En relación a la isotretinoína se han comunicado numeroso casos clínicos, en especial con lesiones hiperqueratósicas en palmas y plantas, en todos los casos con mejoría de las lesiones, pero recidiva de estas al suspender el tratamiento. Un estudio clínico italiano en 1989 con 24 pacientes, de los cuales 19 presentaban lupus cutáneo discoide, recibieron tratamiento con isotretinoína y la mejoría se observó en el 87% a la semana 16 del tratamiento. La dosis inicial fue 0.15mg/kg/día, con incremento progresivo hasta una dosis máxima de 0.5mg/kg/día (Vena GA.1989)

lb

Tanto la isotretinoína como el acitetrin son teratogénicos, por lo que deben utilizarse métodos anticonceptivos seguros durante el tratamiento y después del mismo por un periodo de 2 años para acitretina y 1 mes para isotretinoína. La dosis utilizada en los estudios previos para isotretinoína fue 0.5mg/kg/día y para acitetrina fue 50 mg/día.

Los eventos adversos más graves son la hipertensión intracraneana y la alteración de las pruebas de función hepática y lípidos. (Pérez-Crespo M. 2008; Walling 2009)

Recomendación

Se recomienda el uso de retinoides orales en los casos de lupus eritematoso discoide hipertrófico, especialmente el que afecta palmas y plantas o cuando haya fracasado otro tratamiento de primera línea. La dosis sugerida es de 0.5mg/kg/día tanto para acitretina como para isotretinoína. Se debe realizar evaluación clínica y de laboratorio de forma periódica por sus eventos adversos importantes. La anticoncepción se debe prescribir durante el tratamiento y posterior al mismo por 2 años para acitretina y 1 mes para isotretinoína.

B

CLOFAZIMINA

Evidencia

En un ensayo clínico controlado, aleatorio y doble ciego se comparó clofazimina con difosfato de cloroquina en pacientes con manifestaciones cutáneas activas del lupus eritematoso sistémico. La clofazimina se administró en dosis de 100mg cada día en 16 pacientes y el fosfato de cloroquina en 17 pacientes a dosis de 250mg cada día durante 6 meses. Dentro de las características de los pacientes del estudio, el tipo de lesión que predominó fue el lupus discoide con 12 lesiones en el grupo con clofazimina y 14 para el de fosfato de cloroquina. Se observó remisión de las lesiones en el 75% del grupo de clofazimina contra el 82.4% del de cloroquina.

la

Los eventos adversos principales fueron molestias gastrointestinales en ambos grupos. La desventaja de este estudio es que no especifica que porcentaje de lesiones o de pacientes con lesiones de lupus discoide mejoraron en cada grupo. (Bezerra EL. 2005)

En el más extenso ensayo clínico no controlado con 26 pacientes con lupus eritematoso discoide, en donde se administró clofazimina en diversos esquemas de dosis, se evidenció remisión de las lesiones en 17 pacientes (65.8%) y el esquema de dosis que resultó más efectivo fue el de 100mg cada día. (Mackey J. 1974)

IIb

El mecanismo de acción es desconocido, sin embargo sus propiedades son antiinflamatorias, antimicrobianas e inmunosupresoras. Los eventos adversos más frecuentes son la pigmentación café rojiza en la conjuntiva, el prurito, la xerosis y las alteraciones gastrointestinales. No se recomienda utilizarla a dosis mayores de 200mg/día debido al riesgo de infarto esplénico o entérico. (Bezerra EL. 2005)

Recomendación

La clofazimina es una alternativa terapéutica en los casos de lupus discoide refractarios a otros tratamientos sistémicos. Su dosis es de 100 a 200mg cada día.

B

AURONAFIN (SALES DE ORO)

Evidencia

En un estudio clínico abierto multicéntrico no controlado, con 23 pacientes con lupus eritematoso discoide con lesiones de más de 5 años de evolución con resistencia a tratamiento tópico y en quienes el tratamiento con antimaláricos estaba contraindicado o había fracasado, se inició tratamiento con auronafin durante 1 año, presentándose mejoría en 19 pacientes (82%) y remisión completa en 4 (17%). Los eventos adversos fueron bien tolerados, de corta duración y controlados al disminuir la dosis. Los problemas gastrointestinales como diarrea líquida se observaron en el 40%, del cual solo el 3% suspendió por completo el medicamento por dicha causa. Otras reacciones comunes fueron el exantema (18%), las alteraciones gastrointestinales (17%), el prurito (13.4%), la conjuntivitis, la estomatitis oral (10%) y las alteraciones hematológicas como trombocitopenia y leucopenia en menos del 2.5%. La toxicidad cardíaca que puede causar el fármaco no se presentó en ningún paciente. (Dalziel K. 1986)

II b

Tiene un efecto antiinflamatorio e inmunomodulador. Su dosis es de 6 a 9 mg cada día.

No existen estudios en el LED con la administración endovenosa, ya que esta no ha mostrado utilidad en relación a sus eventos adversos, tal como se comprobó en un ensayo clínico controlado, doble ciego y aleatorio para el tratamiento de 161 pacientes con artritis reumatoide, en donde el 25% de los pacientes tratados con sales de oro endovenosa abandonaron el tratamiento por eventos adversos como exantema y estomatitis. (Williams HJ. 1983)

I a

Es categoría C durante el embarazo.

Recomendación

Se recomienda el uso de Aurofin como alternativa terapéutica en casos de lupus discoide resistente a tratamiento. Su dosis inicial es de 3mg vía oral, si el paciente tolera se debe incrementar la dosis a 3mg dos veces al día. Se debe monitorizar biometría hemática periódicamente. Su principal problema son los eventos adversos, por lo que si se presentan se sugiere disminuir la dosis y si persisten, suspender el tratamiento.

B

No se recomienda su administración endovenosa debido a que sus eventos adversos se potencializan.

A

METOTREXATO

Evidencia

Se ha informado de 4 casos con lupus discoide en quienes el tratamiento de primera línea fracasó, por lo que recibieron metotrexate 10-15mg cada semana por 12 semanas y se observó mejoría marcada en dos casos, y moderada en los otros dos. El evento adverso más frecuente fue la cefalea. Las evaluaciones clínicas con el tratamiento fueron realizadas cada 4 semanas (Bottomley W. 1995)

IV

En un estudio de cohorte en el 2005, se trató con metotrexate a 43 pacientes con lupus eritematoso cutáneo resistentes a tratamiento, de ellos 12 con la variedad discoide, con dosis de inicio de 15-25mg/semana y una de mantenimiento 7.5mg-20mg/semana. Se presentó mejoría en el 98% de los pacientes. Los eventos adversos severos constituyeron el 16% de los casos, que se resolvieron al interrumpir el tratamiento. (Wenzel J. 2005)

IIb

El mecanismo de acción del metotrexate, en el lupus discoide, es la inhibición de la activación y migración de linfocitos B y mediadores inflamatorios como los neutrófilos y la interleucina 1. La dosis máxima de metotrexate es de 25mg por semana, con reducción en la fase de mantenimiento.

En ambos estudios los eventos adversos se observan principalmente a nivel del sistema gastrointestinal siendo la náusea y la diarrea las más comunes; y con menos frecuencia la estomatitis, las infecciones y la mielosupresión por lo que se recomienda administrarlo con ácido fólico. A largo plazo puede producir fibrosis pulmonar y alteraciones hepáticas, por lo que el paciente requiere de evaluaciones clínicas periódicas. Está contraindicado en el embarazo. (Bottomley W. 1995) (Wenzel J. 2005)

Recomendación

Se recomienda el uso de metotrexate como una alternativa en los casos de lupus discoide refractario al tratamiento convencional de primera línea. La dosis sugerida es de 10 a 15mg por semana, obteniéndose mayores beneficios a la semana 12 de tratamiento. Se deben realizar evaluaciones periódicas de las pruebas de función hepática y hematológica.

Debido a su mecanismo de acción como antimetabolito, se recomienda la administración del ácido fólico por vía oral para evitar la anemia o la mielosupresión.

B

SULFASALAZINA

Evidencia

En un estudio piloto abierto trece pacientes con lupus discoide se trataron con sulfasalazina 1.5gr cada día por vía oral durante 8 a 12 semanas. Se obtuvo respuesta excelente en 46%, buena 15.4%, moderada 7% y en 30% no se observó respuesta al tratamiento. No se presentaron eventos adversos serios. (Artüz F. 1996)

IIb

En otro estudio abierto 11 pacientes con lupus discoide, en quienes la terapia con antimaláricos y talidomida había fracasado o estaba contraindicada, fueron tratados con 2 gr de sulfasalazina cada día. Se obtuvo remisión completa en 7 pacientes, parcial en 1 y en 3 pacientes el medicamento no fue eficaz. La neutropenia y la alteración de las transaminasas se documentó en un paciente. (Delaporte E. 1997). Sabbagh demostró con estos mismos pacientes en un estudio posterior, la relación de la pobre respuesta al tratamiento con la acetilación lenta de la enzima N- acetiltransferasa. (Sabbagh N.1997)

IIb

Duparc en el 2006, trató a 18 pacientes con lupus eritematoso cutáneo crónico severo en quienes estaba contraindicado los antimaláricos y talidomida, con 2 gr de sulfasalazina al día. Se observó completa y parcial remisión en 10 y 3 pacientes respectivamente. Los eventos adversos se presentaron durante los primeros 3 meses en solo 8 pacientes, siendo estos, cefalea, diarrea y aumento de enzimas hepáticas. (Duparc A. 2006)

IIb

El mecanismo de acción en el lupus discoide es incierto, pero se cree que tiene propiedades antiinflamatorias. Afecta tanto la función de los linfocitos T como el metabolismo del ácido araquidónico. Su dosis es de 1.5 a 3gr/día dividido en tres tomas. Los eventos adversos se caracterizan por molestias gastrointestinales, leucopenia y artralgias.

Recomendación

Se recomienda el uso de sulfasalazina para el tratamiento de los casos con lupus discoide refractario a tratamiento de primera y segunda línea. La dosis es de 1.5 a 3gr al día, dividido cada 8 horas para ser mejor tolerado a nivel gastrointestinal. Se recomienda vigilar sobre efectos hematológicos secundarios (citopenias).

B

INTERFERON ALFA 2^a

Evidencia

En un estudio clínico no controlado con 10 pacientes con lupus eritematoso cutáneo, de los cuales 6 tenían variedad discoide, se administró interferón alfa 2A en un promedio de 4 a 5 semanas de tratamiento con dosis que varió de 18-45 x 10⁶/semana U. Se observó en los pacientes con lupus discoide completa remisión en 3 casos con dosis semanales de 43 X 10⁶U, remisión parcial de las lesiones en dos pacientes con una dosis de 30 X 10⁶U por semana y en un paciente no se observó respuesta con la dosis de 21 X 10⁶U. Al interrumpir el tratamiento, todos los pacientes presentaron recaída. (Thivolet J. 1990)

IIb

Martínez y colaboradores comunicaron tres casos de lupus eritematoso discoide refractarios a tratamiento, uno de ellos tratado con interferón alfa 2 (Martínez J. 1992) y los otros dos con alfa 2B (Martínez J. 1993), ambos tratamientos con éxito.

IV

EL interferón es una citoquina compuesta por tres especies: alfa, beta y gamma; derivan principalmente de leucocitos, fibroblastos y células inmunes respectivamente, subdivididas en dos subclases tipo I (INF

alfa 2a, INF alfa 2 b e INF beta) y subclase II (INF gamma).

El interferón alfa es una citoquina que deriva de los leucocitos, con su subclase tipo I, INF alfa 2a y alfa 2b, los cuales actúan como inmunomoduladores a través de mecanismos de supresión de las células T citotóxicas e inhibición de la función de células T ayudadoras. Los eventos adversos más frecuentes son síntomas gripales, anorexia, náuseas, vómitos, alteración en la función tiroidea e hiperglucemia; y los más importantes son los que afectan al sistema neurológico (mareos, disartria, parestesias), supresión de médula ósea, neumonía, pancreatitis, hemorragia de tubo digestivo fatal, y de forma infrecuente el desarrollo de enfermedades autoinmunes como anemia hemolítica, lupus eritematoso, artritis reumatoide, psoriasis. (Smith D. 2007).

Esta terapia tiene un alto costo económico.

Recomendación

Se recomienda el uso del interferón en casos de lupus eritematoso discoide refractarios a otros tratamientos sistémicos. La administración es subcutánea a dosis que varía de 18 a 45 x 10⁶ U por semana, hasta 8 semanas de tratamiento y en las lesiones localizadas puede ser intralesional. Los eventos adversos y el alto costo económico de esta terapia limitan su empleo.

B

AZATIOPRINA

Evidencia

Existen pocos informes de casos de lupus discoide tratados con azatioprina. Se han empleado con eficacia en lesiones resistentes a tratamiento, como lo comunica Ashinoff en dos casos con lupus discoide en palmas y plantas. (Ashinoff R. 1988)

IV

Tsokos en 1985 publica un caso de lupus discoide diseminado que responde favorablemente al medicamento. (Tsokos GC. 1985).

IV

En 1991 Callen trato a 6 pacientes con lupus cutáneo refractario a tratamiento, 2 de ellos con LED, permitiendo la reducción de la dosis de esteroide. Un caso presentó pancreatitis. (Callen J. 1991)

IV

La azatioprina es un derivado sintético de la 6 mercaptopurina que actúa como inmunosupresor, se recomienda iniciar de 50-200mg cada día y de 25-100mg/día como dosis de mantenimiento, o también su dosis por kilo de peso 1-2mg/kg/día. Entre los eventos adversos más importantes destacan las alteraciones hematológicas como la pancitopenia, las alteraciones gastrointestinales como pancreatitis, la colestasis y la hepatitis. (Panjwant S. 2009)

Es importante verificar al inicio del tratamiento los niveles séricos de tiopurinametiltransferasa, enzima que cataliza la inactivación de la azatioprina, y que en algunos individuos genéticamente predispuestos su actividad está disminuida, lo que podría generar mielosupresión severa con dosis habituales de azatioprina, sin embargo esta prueba no se realiza en todos los países.(Álvarez M. 2009)

Recomendación

Se recomienda la azatioprina como terapia de segunda línea en los

casos de lupus discoide refractario al tratamiento. Se sugiere iniciar con dosis de 50-200mg cada día y como dosis de mantenimiento 25-100mg cada día. Antes de iniciar el tratamiento se debe solicitar los niveles séricos de tiopurinametiltransferasa. Así como la evaluación basal y periódica desde el punto de vista clínico y de laboratorio.

C

MICOFENOLATO DE MOFETIL

Evidencia

El micofenolato de mofetil ha sido recientemente utilizado en diversas dermatosis de origen autoinmune e inflamatorias con diversos grados de eficacia, sin embargo, en el lupus discoide existe muy poca evidencia que lo sustenta.

Goyal en el 2001 publica dos casos de lupus eritematoso discoide, que afecta las palmas y las plantas, resistentes a diversos tratamientos de primera línea y a quienes se les trató con micofenolato de mofetil a dosis de 2gr cada día (35mg/kg/día) con remisión de las lesiones. (Goyal S. 2001)

IV

Sin embargo datos más recientes en una serie de casos comunicados en el 2005 con 7 pacientes con lupus eritematoso cutáneo incluyendo pacientes con variedad discoide, refractarios a múltiples tratamientos, se les administró 2-3gr de micofenolato de mofetil y si bien el perfil de seguridad fue bueno, en ninguno de los casos el medicamento resultó efectivo. (Pisoni CN. 2005)

IV

El micofenolato de mofetil es derivado del Penicillium Spp, actúa al inhibir la enzima iosina monofosfato deshidrogenasa que estimula la proliferación del linfocito T y B. La dosis es de 2 a 3gr/día y los eventos adversos más frecuentes son los gastrointestinales. (Goyal S. 2001)

Recomendación

No existe suficiente evidencia que recomiende o que desaprobe el uso de micofenolato de mofetil como terapia para el lupus eritematoso discoide. Su empleo está sujeto a juicio clínico del médico tratante en aquellos casos refractarios a cualquier terapia descrita para el LED, especialmente en las lesiones de palmas y plantas. La dosis que se sugiere es de 2 a 3 gr cada día.

C

CICLOFOSFAMIDA

Evidencia

En un estudio de 9 casos de lupus eritematoso cutáneo refractarios al uso de antimaláricos, se administró ciclofosfamida por un lapso que varió de 3 a 38 meses; de los 3 casos con lupus discoide se observó resolución casi completa de las lesiones en dos pacientes y en el tercero, mejoría notable, esto último los autores lo atribuyen al poco tiempo que recibió el tratamiento (3meses). Los eventos adversos que se reportaron fueron la náusea e impotencia. (Schulz EJ. 1971)

IV

No se cuenta con ningún otro estudio clínico más reciente.

La ciclofosfamida es un inmunosupresor con propiedades citotóxicas. La vía de administración es endovenosa y oral (utilizada en el lupus discoide). Los eventos adversos más frecuentes son las alteraciones hematológicas, gastrointestinales y la cistitis hemorrágica.

Recomendación

No existe suficiente evidencia que recomiende el uso de ciclofosfamida. Será juicio del médico utilizarlo sobre todo en casos refractarios al tratamiento convencional del lupus eritematoso discoide. La dosis recomendada es 2-4mg/kg/peso.

D

CICLOSPORINA

Evidencia

Yell y Burge informaron dos casos de lupus eritematoso discoide tratados con ciclosporina a dosis de 4-5mg/kg/día, la cual no fue efectiva. (Yell JA.1994) IV

Di Lernia publicó un caso de psoriasis tratada con ciclosporina que desarrolló durante el tratamiento lesiones de lupus discoide. (Di Lernia V. 1996) IV

En el 2001 se comunicó el caso de un paciente con trasplante hepático y lupus discoide tratado con ciclosporina, de forma secundaria las lesiones del lupus remitieron. (Obermoser G. 2001)

La ciclosporina es un potente inmunosupresor cuyo mecanismo de acción es la interferencia con la función de las células T. Su dosis es de 4 a 5mg/kg/día, sus eventos adversos son nefrotoxicidad, hipertensión arterial, dislipidemia, hiperplasia gingival, cistitis hemorrágica, mielosupresión y potencial para desarrollar malignidad. (Panjwant S. 2009) IV

Recomendación

No hay suficiente evidencia científica que sugiera el uso de ciclosporina en pacientes con lupus eritematoso discoide. Los hallazgos encontrados en la mayoría de los informes de casos concluyen que la ciclosporina no es eficaz para tratar LED. D

BIOLOGICOS

INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS

Evidencia

Se ha demostrado la utilidad de la inmunoglobulina humana endovenosa (IGH) en casos severos de LES con manifestaciones de sistema nervioso central, sin embargo solo existe un estudio de IGH en pacientes con lupus eritematoso cutáneo, un ensayo clínico no controlado de Goodfield en el cual trató a 14 pacientes con lupus eritematoso cutáneo refractario a múltiples tratamientos, 5 de ellos con la variedad discoide. De estos últimos, uno tenía manifestaciones sistémicas de lupus. El promedio en el tiempo de evolución de la enfermedad fue de 12 años, tres presentaron mejoría de las lesiones en un 50% o más. Un paciente presentó mejoría del 25% que no fue significativa y un paciente desarrollo vasculitis tras la primera dosis de inmunoglobulina, por lo que se suspendió. Del total de los cuatro pacientes con LED que habían obtenido mejoría, todos presentaron recaída rápida al suspender el tratamiento. (Goodfield M. 2004)

El mecanismo de acción es aún desconocido, se considera que suprime la producción de inmunoglobulinas y estimula la supresión de células T. La dosis que se utilizó en el estudio fue de 1gr/kg/día por dos días continuos y posteriormente 400mg/kg/ mes por un máximo de 6 meses consecutivos. Los eventos adversos comunicados en estudios previos con inmunoglobulinas humanas son meningitis aséptica, hepatitis, deterioro de la función renal, hiponatremia y vasculitis, siendo este último, el único que se observó en el estudio descrito con anterioridad, los autores explican este hecho por la baja dosis de inmunoglobulina utilizada. (Goodfield M. 2004)

IV

Recomendación

No existe suficiente evidencia clínica para recomendar el uso de inmunoglobulinas intravenosas para el tratamiento del lupus eritematoso discoide, en pocos casos refractarios al tratamiento convencional se ha informado mejoría temporal de las lesiones. Su alto costo dificulta su acceso.

D

EFALUZIMAB

Evidencia

En un estudio retrospectivo de 13 casos con lupus eritematoso discoide de presentación severa y recalcitrante a múltiples terapias tópicas y sistémicas, se administró efalizumab a una dosis inicial de 0.7mg/kg/semana y posteriormente a dosis de mantenimiento de 1mg/kg /semana por vía subcutánea. Los cambios clínicos fueron evaluados con el instrumento validado del índice de actividad y severidad del lupus cutáneo (por sus siglas en ingles CLASS). Hubo respuesta muy buena y excelente en 12 pacientes, la mejoría clínica se presentó en un promedio de 5.5 semanas de tratamiento. El único paciente que no mejoró presentó a la 6ta semana una infección por estafilococo *aureus* la cual se trató con antibióticos y esteroide. Los eventos adversos identificados fueron la exacerbación inicial de las lesiones del lupus, exantema y artralgias. (Usmani N, 2007)

IV

Recientemente se han comunicado dos casos, uno en el 2009 (Rodríguez-Lojo R. 2009) y otro en el 2010 (Booken N. 2010), en donde se utilizó el medicamento en casos de LED refractario a terapia convencional y se obtuvo remisión completa.

IV

Efalizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD11a en la subunidad alpha del antígeno 1 leucocitario funcional. Los eventos adversos del efalizumab son cefalea, artralgia y trombocitopenia.¹

Este medicamento fue retirado del mercado este año por la FDA y la agencia europea de medicamentos, debido al reporte de 3 casos confirmados de leucoencefalopatía cerebral progresiva que se presentaron en pacientes en tratamiento con efalizumab, dos de los casos fueron mortales.

Recomendación

A pesar de los buenos resultados obtenidos en el tratamiento de algunos casos de lupus eritematoso discoide, **actualmente no se puede recomendar el uso de efalizumab debido a los eventos adversos que motivaron su retiro del mercado**

D

OTROS TRATAMIENTOS EN EL LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

IMIQUIMOD

Evidencia

Se utiliza en crema al 5%, existen casos aislados de LED refractario a tratamiento en los que resulto útil. (Gerdson R. 2002; Gül U. 2006)

Imiquimod es un modificador de la respuesta immune, su mecanismo de acción en el LED se cree que induce múltiples citocinas e interferón que actúan como mecanismo antiinflamatorio. Se administra una vez al día, tres veces por semana. El evento adverso más común es el eritema. (Gerdson R. 2002)

IV

Recomendación
No existe suficiente evidencia para recomendar o evitar el uso de imiquimod en el LED. Será evaluación por parte del clínico utilizarlo en aquellos casos refractarios a múltiples tratamientos. D

CRIOTERAPIA

Evidencia
Existen 2 casos publicados de pacientes con LED con lesiones refractarias tratados satisfactoriamente con crioterapia. (Molin L. 2003, Koch M. 2008). IV

Recomendación
No existe evidencia que apruebe o desaliente el uso de la crioterapia para el tratamiento de LED D

LUZ PULSADA

Evidencia
Existe un reporte de casos de 8 pacientes con LED, en el cual se comunicó mejoría sobre todo en el eritema de las lesiones activas. (Baniandrés O. 2003) V

Recomendación
En los pacientes con lesiones de LED activas, la luz pulsada parece brindar algún beneficio en el eritema D

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE

Evidencia

Existen dos estudios clínicos retrospectivos que evaluaron el porcentaje de pacientes de lupus eritematoso cutáneo crónico que durante un periodo de seguimiento cumplieron los criterios de clasificación para lupus sistémico. Le Bozec en 1994 con 136 pacientes y 10 años de seguimiento, obtuvo el 8% en un periodo aproximado de 5 años desde el inicio de la enfermedad hasta la presentación del LES (Le Bozac P. 1994)

III

Un año después, en Irlanda, Healy estudió 56 pacientes con lupus eritematoso cutáneo discoide de los cuales 3 (5.4%) desarrollaron los criterios de LES en un periodo de 1, 13 y 34 años en cada paciente respectivamente. (Healy E. 1995)

III

En ambos estudios se observó que los pacientes que evolucionaron a la forma sistémica de la enfermedad presentaron a lo largo de las evaluaciones, alteraciones en la biometría hemática, anticuerpos antinucleares séricos persistentemente positivos, así como disminución de niveles del complemento sérico.

Se ha tratado de medir la actividad del lupus eritematoso cutáneo, a través de diferentes instrumentos que han empleado para la actividad del LES como lo son Systemic lupus activity measure (SLAM) (anexo 4, tabla I), lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI) (anexo 4, tabla II) sin embargo, como se concluye en la revisión realizada por Tebbe en el 2004, estos instrumentos están muy distantes de ser satisfactorios para medir la actividad del lupus eritematoso cutáneo discoide, pueden ser útiles solo en aquellos casos en donde la expresión de la enfermedad es la forma sistémica.

IV

(Tebbe B. 2004)

En 1997 Parodi realizó un estudio en pacientes con lupus eritematoso cutáneo de los cuales 182 tenían lupus discoide, 110 la forma localizada y 72 la forma diseminada. Empleó los criterios de la ARA para la clasificación del lupus eritematoso sistémico y EADV (european academy of dermatology and venerology) (anexo 5) para la clasificación del lupus cutáneo comparándolos entre sí, encontró para criterios de la ARA una sensibilidad del 88%, especificidad del 79%, valor predictivo positivo de 56% y negativo de 96% y para el EADV sensibilidad del 64%, especificidad del 93%, valor predictivo positivo de 61% y negativo de 94%. Concluyó que estos últimos criterios son menos sensibles pero más específicos para la evaluación del lupus eritematoso cutáneo. (Parodi A. 1997)

III

En el 2004 se crea el instrumento CLASI (Cutaneous lupus lesion activity index) (anexo 6), el cual mide actividad y daño, ha sido validado a través de múltiples estudios como lo resume Klein R y col en un artículo de revisión en Febrero del 2010. La ventaja que se afirma de este es su fácil aplicabilidad en los pacientes. En la actualidad se emplea para hacer mediciones objetivas en los ensayos clínicos terapéuticos. (Klein RS. 2010)

la

Recomendación

Se recomienda que todos los pacientes con lupus eritematoso discoide sean evaluados tanto clínicamente como a través de estudios de laboratorio de forma periódica. A pesar de no haber evidencia en cuanto a la frecuencia de visitas para evaluaciones clínicas, éstas dependerán de las características específicas que presente cada paciente; pero de forma especial se evaluarán con

C

mayor frecuencia aquellos que tienen más riesgo de asociación con enfermedad sistémica, es decir, que presenten alteraciones clínicas y de laboratorio compatibles con los criterios de la ARA, así como aquellos que se encuentren en tratamiento con fármacos con riesgo de eventos adversos importantes

Se recomiendan para la evaluación objetiva el empleo de herramientas como CLASI, sobre todo si se inician ensayos clínicos terapéuticos.

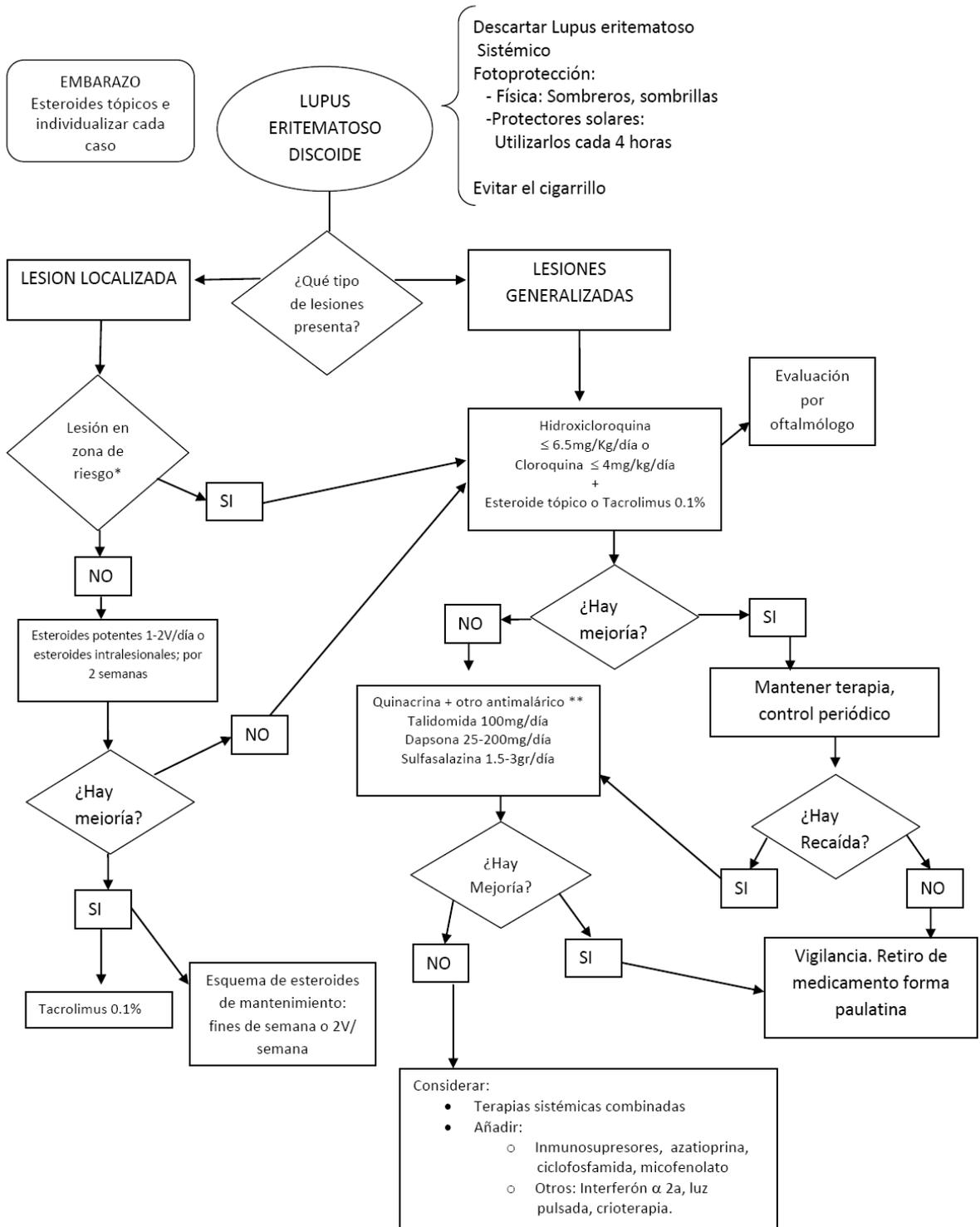
En caso de identificar o diagnosticar LES el paciente idealmente debe ser manejado en conjunto con la especialidad de reumatología.

A

Tabla 2: Resumen de las Recomendaciones y Evidencias

INTERVENCIÓN O MEDICAMENTO	EVIDENCIA	RECOMENDACIÓN
Evaluación para descartar LES	Ia	A
Dejar de Fumar	III	C
Tópicos 1ª elección		
Fotoprotectores	Ib	A
Esteroides de alta potencia	I	A
Inhibidores de calcineurina	Ib	A
Tópicos 2ª elección		
R- Salbutamol	Ib	A
Esteroides intralesionales	IIb	B
Tópicos 3ª elección		
Retinoides	IV	D
Sistémicos 1ª elección		
Antimálaricos	Ia	A
Talidomida	IIb	B
Sistémicos 2ª elección		
Dapsona	IIb	B
Retinoides orales	IIb	B
Clofazimina	IIB	B
Auronafin	IIB	B
Metrotexate	IIb	B
Sistémicos 3ª elección		
Sulfasalazina	IIb	B
Interferon Alpha 2ª	IIB	B
Azatioprina	IV	C
Micofenolato de Mofetil	IV	C
Luz pulsada	V	D
Ciclofosfamida	IV	D
Ciclosporina	IV	D
Inmunoglobulina IV	IV	D
Imiquimod	IV	D
Crioterapia	IV	D

ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO DISCOIDE



*Región alrededor de orificios naturales
**Sujeto a disponibilidad

ANEXO 1

Diferentes drogas utilizadas en el lupus eritematoso discoide

MEDICAMENTO	DOSIS	EVENTOS ADVERSOS	EVALUAR
Esteroides tópicos o intralesionales	Iniciar con esteroide tópico potente. Triamcinolona intradérmica 3-5mg/ml	Atrofia cutánea, telangiectasias, estrías, y púrpura con esteroides tópicos; Atrofia y despigmentación con esteroides intralesionales	Los efectos secundarios de la absorción sistémica son insignificantes con los esteroides tópicos, pero pueden ocurrir con los esteroides intralesionales
Tacrolimus tópico	0.1% ungüento tópico	Irritación, prurito, ardor	Contraindicación infecciones
Antimaláricos	Hidroxicloroquina Iniciar con 200mg/día o < 6.5mg/kg/día Cloroquina < 4mg/kg/día	Trastornos gastrointestinales, toxicidad ocular, prurito, leucopenia, trombocitopenia, hemólisis, miopatía, hiperpigmentación cutánea	Toxicidad ocular más marcada con cloroquina
Talidomida	Iniciar 100-200mg/día, mantenimiento; 50-100mg/día	Teratogenicidad, polineuropatía, somnolencia, náuseas, erupciones en la piel, sequedad de boca, xerosis y edema.	Polineuropatía aún si se utilizan dosis bajas (probable factor genético)
Acitretin	0.5-1mg/Kg/día	Teratogenicidad, hiperlipidemia, xerosis, xerostomía, trastornos del gusto, pérdida del pelo	Monitorizar biometría hemática, pruebas hepáticas y perfil lipídico

Metotrexate	5-15mg/semana. Uso combinado con ácido fólico	Malestar gastrointestinal, mielosupresión, hepatotoxicidad, fibrosis pulmonar	Monitorizar biometría hemática, pruebas hepáticas y de función renal
Azatioprina	Iniciar 50- 200mg/día, mantenimiento; 25-100mg/día o 1 a 2 mg/kg/día	Mielosupresión, náuseas, pancreatitis. Hepatotoxicidad (rara)	Se deben determinar los niveles séricos de tiopurina metiltransferasa
Micofenolato de Mofetil	1gr dos veces/día	Molestias gástricas, cefalea, temblores, hipersensibilidad, anemia, leucopenia y trombocitopenia, infecciones, neoplasias	Evaluar biometría hemática completa periódicamente
Ciclosporina	Iniciar 4- 5mg/Kg/día, < dosis con mejoría	hipertensión, nefrotoxicidad, hiperlipidemia, hipomagnesemia hiperplasia gingival, cefalea, temblor, parestesia, hipertrichosis, malignidad	Contraindicado en infecciones e hipertensión no controlada y malignidad

Extraído de J Am Board Fam Med 2009;22:206 –213.

ANEXO 2

CRITERIOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

CRITERIOS DE LA ACADEMIA AMERICANA DE REUMATOLOGIA PARA LA CLASIFICACION DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

1. Erupción malar: Eritema fijo, plano o alto, sobre las eminencias malares, que no suele afectar los surcos nasogenianos.
2. Erupción discoide: Placas eritematosas altas, con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; puede haber cicatrices atróficas en las lesiones más antiguas.
3. Fotosensibilidad: Erupción cutánea a causa de una reacción insólita a la luz solar, referida por el paciente u observada por el médico.
4. Úlceras bucales: Ulceración nasofaríngea, por lo común indolora, observada por un médico.
5. Artritis: Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis: Pleuritis o pericarditis documentada por electrocardiograma o frote o evidencia de derrame pericárdico.
7. Enfermedad renal: Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o 3+ o cilindros celulares.
8. Trastorno neurológico: Convulsiones o psicosis en ausencia de otra causa conocida.
9. Trastorno hematológico: Anemia hemolítica o leucopenia ($< 4.000/mm^3$) o linfopenia: ($< 1.500/mm^3$) o trombocitopenia ($< 100.000/mm^3$) en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
10. Trastorno inmunológico: Anti-DNA, anti-Sm, y/o Anticuerpos antifosfolípidos* (AFL).
11. Anticuerpo antinuclear: Un título anormal de ANA por inmunofluorescencia o análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de medicamentos relacionados con el síndrome de lupus de origen farmacológico.

Cualquier combinación de 4 o más de los 11 criterios, bien documentado durante cualquier intervalo de la historia del paciente, hace el diagnóstico de LES (especificidad y sensibilidad son del 95% y 75%, respectivamente).

Modificaciones realizadas en 1997, En los criterios inmunológicos:

1. Se eliminó las células LE

2. Cambios en positividad para anticuerpos antifosfolípidos:

Niveles anormales de anticuerpos anticardiolipinas IgG o IgM, anticoagulante lúpico positivo, serología para sífilis falsa positiva en los últimos 6 meses confirmado por inmunización del *treponema pallidum* o prueba de absorción de anticuerpos treponémicos con inmunofluorescencia.

Extraído de Petri M. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus* (2004) 13, 829–837

ANEXO 3

Tabla I: CLASIFICACION EUROPEA DE LOS ESTEROIDES TOPICOS SEGÚN SU POTENCIA.

CLASE I (MUY POTENTES)	
Propionato de clobetasol 0.05%	Halcinónido 0.1%
Valerato de diflucortolona 0.3%	Acetonido de fluocinolona 0.2%
CLASE II (POTENTES)	
Amcinónido 0.1%	Flupredniden acetato 0.1%
Valerato de Betametasona 0.1%	Flurandrenolona 0.05%
Budesonida 0.025%	Fluticasona propionato 0.05%
Desonida 0.05%	Halcinónido 0.01%
Desonida 0.05%	Hidro cortisona butirato 0.1%
Desoximetasona 0.025%	Metilprednisolona aceponato 0.1%
Diflorasona diacetato 0.05%	Mometasona furoato 0.1%
Diflucortolona valerato 0.1%	Prednicarbato 0.25
Acetónido de fluclorolona 0.025%	Triamcinolona acetónido 0.1%
Acetonido de fluocinolona 0.0255	Fluocinonida 0.05%
CLASE III (MODERAMENTE POTENTES)	
Alclometasona dipropionato 0.05%	Fluocortolona pivalato 0.02%
Beclometasona dipropionato 0.025	Flupamerasona 0.3%
Beclometasona salicilato 0.025%	Flurandrenolona 0.0125%
Betametasona benzoato 0.025%	Halometasona 0.05%
Betametasona dipropionato 0.05%	Hidro cortisona butirato 0.1%
Betametasona valerato 0.025% y 0.05%	Hidro cortisona aceponato 0.1%
Clobetasona butirato 0.05%	Hidro cortisona aceponato 0.1%
Desoximetasona 0.05%	Triamcinolona acetónido 0.04%
Fumetasona pivalato 0.02%	
Fluocinolana acetónido 0.000625% y 0.01%	
CLASE IV (SUAVES)	
Dexametasona 0.01-0.1%	
Hidro cortisona (alcohol o acetate) 0.1-1%	
Fluocinolona acetónido 0.0025%	
Fluocortin butil ester 0.75%	Metilpredinsolona 0.25%

TABLA II: EFECTOS ADVERSOS DE LOS ESTEROIDES

EFECTOS LOCALES	EFECTOS SISTÉMICOS
Erupción acneiforme	Catarata
Foliculitis	Glaucoma
Rosácea	Supresión suprarrenal
Atrofia	Retardo del crecimiento (infancia)
Retardo de la cicatrización de heridas	Hipertensión arterial
Granuloma glúteo	Síndrome de Cushing
Púrpura	
Telangiectasias	
Eritema	
Estrías	
Hipopigmentación	
Hipertrichosis	
Dermatitis de contacto	
Exacerbación de infecciones:	
-Dermatofitos	
-Bacterianas	

Extraída de Drake L. Guidelines of care for the glucocorticosteroids use of topical J Am Acad Dermatol 1996;35:615-9.

ANEXO 4

TABLA I: INDICE DE ACTIVIDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Resultados de la Medición del Índice de Actividad del Lupus Sistémico o SLAM (Systemic Lupus Activity Measure Index)

Paciente No _____

Día _____

CONSTITUCIONAL

1. Pérdida de peso Puntaje: _____ 0: Ausente

1: 10% peso corporal

3: > 10% peso corporal

_____ Desconocido

2. Fatiga Puntaje: _____ 0: Ausente

1: Levemente o no limita la actividad normal

2: Limita la actividad normal

_____ Desconocido

3. Fiebre puntaje: _____ 0: Ausente

1: 37.5 – 38.5° C o 99.5 –101.3° F

3: > 38.5° C o > 101.3° F

_____ Desconocido

TEGUMENTOS

4. Ulceras Orales/nasales, eritema periungueal, eritema malar, exantema fotosensible, o infarto del lecho ungueal

Puntaje: _____ 0: Ausente

1: Presente

_____ Desconocido

5. Alopecia Score: _____ 0: Ausente

1: Pérdida de pelo al trauma

2: Alopecia observada

_____ Desconocido

6. Exantema eritematoso en mancha o papular, lupus discoide, lupus profundo, o lesiones ampollasas

Puntaje: _____ 0: Ausente

1: < 20% Superficie de área corporal total (SAC)

2: 20 – 50% SAC

3: > 50% SAC

_____ Desconocido

7. Vasculitis (vasculitis leucocitoclástica, urticaria, purpura palpable, livedo reticularis, ulcera o paniculitis)

Puntaje:_____ 0: Ausente

1: < 20% SAC

2: 20 – 50% SAC

3: > 50% SAC o necrosis

_____ Desconocido

OJOS

8. Cuerpos citoides Puntaje:_____ 0: Ausente

1: Presente

3: Agudeza visual < 20/200

_____ Desconocido

9. Hemorragias (retinianas o coroidales) o episcleritis

Puntaje:_____ 0: Ausente

1: Presente

3: Agudeza visual < 20/200

_____ Desconocido

10. Edema papilar o pseudotumor cerebris

Puntaje:_____ 0: Ausente

1: Presente

3: Agudeza visual < 20/200 o reducción del campo visual

_____ Desconocido

RETICULOENDOTELIAL

11. Linfadenopatía

Puntaje:_____ 0: Ausente

1: Palpable

2: Difusa o nódulos > 1 cm x 1.5 cm

_____ Desconocido

12. Hepatoesplenomegalia

Puntaje:_____ 0: Ausente

1: Palpable solo a la inspiración

2: Palpable sin inspiración

_____ Desconocido

PULMONARY

13. Pleuresia / derrame pleural

Puntaje:_____ 0: Ausente

- 1: Disnea o dolor pleurítico
- 2: Disnea o dolor pleurítico al ejercicio
- 3: Disnea o dolor pleurítico al reposo
- _____ Desconocido

14. Neumonitis

Puntaje:_____ 0: Ausente

- 1: Solo Infiltrados en Radiografía de tórax
- 2: Disnea al ejercicio
- 3: Disnea al reposo
- _____ Desconocido

CARDIOVASCULAR

15. Fenómeno de Raynaud

Puntaje:_____ 0: Ausente

- 1: Presente
- _____ Desconocido

16. Hipertensión (presión diastólica, mmHg)

Puntaje:_____ 0: < 90

- 1: 90 – 104
- 2: 105 – 114
- 3: > 115
- _____ Desconocido

17. Pericarditis / carditis

Puntaje:_____ 0: Ausente

- 2: Dolor de pecho posicional o arritmia
- 3: Miocarditis con compromiso hemodinámico y/o arritmia
- _____ Desconocido

GASTROINTESTINAL

18. dolor abdominal (serositis, pancreatitis, o isquemia intestinal, etc)

Puntaje:_____ 0: Ausente

- 1: Dolencias
- 2: Dolor incapacitante
- 3: Signos peritoneales / ascitis
- _____ Desconocido

NEUROMOTOR

19. Síndrome de evento cerebrovascular, incluye mononeuritis múltiple (MM), déficit neurológico reversible (DNR), evento cerebro vascular (ECV), u oclusión vascular retiniana (OVR)

Puntaje: _____ 0: Ausente

2: DNR, MM, neuropatía craneal o corea

3: ECV, mielopatía, o OVR

_____ Desconocido

20. Convulsiones Puntaje: _____ 0: Ausente

2: 1 o más por mes

3: Status epiléptico

_____ Desconocido

21. Disfunción Cortical

Puntaje: _____ 0: Ausente

1: depresión leve, desorden de personalidad, o déficit cognitivo

2: Cambios en el sensorio, depresión severa, o alteración cognitiva.

3: Psicosis, demencia o coma

_____ Desconocido

22. Cefalea (incluye equivalente a migraña y meningitis aséptica)

Puntaje: _____ 0: Ausente

1: Solo síntomas

2: Interfiere con actividades normales / meningitis aséptica

_____ Desconocido

23. Mialgia / Miositis

Puntaje: _____ 0: Ausente

1: Solo síntomas

2: Algunas actividades limitadas

3: Incapacitante

_____ Desconocido

ARTICULACIONES

24. Dolor articular

Puntaje: _____ 0: Ausente

1: Solo artralgia

2: Sinovitis objetiva

3: Función limitada

_____ No registrados

LABORATORIO

25. Hematocrito (mg/dL)

Puntaje: _____ 0: > 35

1: 30 – 35

2: 25 – 29

3: < 25

_____ No registrados

26. Conteo de leucocitos (por mm³)

Puntaje: _____ 0: > 3500

1: 2000 – 3500

2: 1000 – 1999

3: < 1000

_____ No registrados

27. Conteo de Linfocitos (por mm³)

Puntaje: _____ 0: 1500 – 4000

1: 1000 – 1499

2: 500 – 999

3: < 500

_____ No registrados

28. Conteo de plaquetas (x 1000 por mm³)

puntaje: _____ 0: > 150

1: 100 – 149

2: 50 – 99

3: < 50

_____ No registrados

29. Westergren ESG (mm/hr)

Puntaje: _____ 0: < 25

1: 25 – 50

2: 51 – 75

3: > 75

_____ No registrados

30 Creatinina Sérica (mg/dL) o Depuración de creatinina (% normal)

Puntaje: _____ 0: 0.5 – 1.3 o 80 – 100%

1: 1.4 – 2.0 o 60 – 79%

2: 2.1 – 4.0 o 30 – 59%

3: > 4.0 o < 30%

_____ No registrados

31. Sedimento urinario (por campo de alto poder)

Puntaje: _____ 0: Normal

1: 6 – 10 Eritrocitos; o 6 – 10 leucocitos; O 0-3 granulares; o 0-3 cilindros no hemáticos;

O trazas– 1+ proteínas (<500 mg/L24 hr de proteínas urinarias)

2: 11 – 25 Eritrocitos o 11 – 25 leucocitos; O >3 granulares o >3 cilindros no hemáticos;

O 2 – 3+ proteínas (>500 mg – 3.5 g/L24 hr de proteínas urinarias)

3: > 25 Eritrocitos o > 25 leucocitos;

O cualquier cilindro hemático;

O 4+ proteínas o > 3.5 g/L24 hr de proteínas urinarias

TABLA II: INDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO.

Índice de actividad del lupus eritematoso sistémico (SLEDAI-Toronto)		
Nombre _____		
Expediente _____ Fecha _____		
Sexo _____ Edad _____ Raza _____ Peso _____		
Grado	Signo	Definición
8	Convulsión:	Reciente (excluir metabólico, drogas, infecciones)*
8	Psicosis:	Perturbación grave de la percepción de la realidad, alucinación, incoherencia, disociación, hipoacusia, catatonia
8	S. cerebral orgánico	Alteración función mental/intelectual. Pérdida de la conciencia, atención, incoherencia, insomnio, mareos*
8	Alteración visual	Cambios retina LES, excluir HTA*
8	Alteración de los nervios craneales	Neuropatía motora N. C.
8	Cefalea LES	Cefalea intensa, persistente, migraña; no responde al tratamiento
8	Accidente cerebral vascular	Excluir hipertensión arterial, trombocitopenia
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos blandos, dedos, infarto periungueal, hemorragias en llamas, biopsia (+)
4	Artritis	Más de dos articulaciones
4	Miositis	Mialgia/debilidad proximal, CPK, aldolasa elevada, electromiografía alterada, biopsia (+)
4	Cilindros Hialinos,	hemáticos, granulares orina
4	Hematuria	> 5 g/c*
4	Proteinuria	> 0.5 mg/24 h o elevada
4	Piuria	> 5 gb/c
2	Erupción	Episodio nuevo o recurrente; erupción inflamatoria
2	Alopecia	Nueva o recurrente
2	Úlcera mucosa,	oral/nasal
2	Pleuresía	Dolor pleurítico + frote, derrame, engrosamiento pleural
2	Pericarditis	Dolor pericardio + frote, derrame, alteración en EKG, ECO
2	Hipocomplementemia	Disminución CH50, C3, C4,
2	Aumento unión ADN	> 25%
1	Fiebre	> 38%
1	Trombocitopenia	< 100,000/mm ³
1	Leucopenia	< 3,000/mm ³
Total _____ Fecha _____		

Fuente: Grossman J, Gordon C. Clinical Index in the Assessment of Lupus. In: Wallace D, Hahns B. editors. Dubois' Lupus Erythematosus. 7th ed. Lippincott- Williams & Wilkins, 2006;p:924.

ANEXO 5

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACION DEL LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO POR LA ACADEMIA EUROPEA DE DERMATOLOGIA Y VENEROLOGIA

1. Eritema malar
 2. Lesiones discoides
 3. Fotosensibilidad
 4. Ulceras orales
 5. Artritis
 6. Serositis: (a) pleuritis o (b) pericarditis
 7. Alteraciones renales: (a) proteinuria persistente o (b) cilindros celulares
 8. Alteraciones neurológicas (a) convulsiones o (b) psicosis
 9. Alteraciones hematológicas: incluyen (a) Anemia hemolítica o (b) leucopenia o (c) trombocitopenia
 10. Alteraciones inmunológicas: incluyen (a) Anticuerpos anti DNA doble cadena determinado por inmunofluorescencia o (b) Anticuerpos anti-SM determinado por gel de precipitación junto con anticuerpos anti RNP
 11. Anticuerpos antinucleares (ANA): Realizados por Células Hep 2, con titulación: Débil ≤ 80 y fuerte ≥ 160
- AÑADIDO EADV factores de estudio
12. Anticuerpos para el antígeno nuclear extraíbles (ANE): (a) anticuerpos anti-SS-A (Ro)/SS-B (La). Realizados por gel de precipitación o (b) anticuerpo anti-RNP
 13. Inmunofluorescencia indirecta (IFI) tinción de la biopsia de piel: realizado por métodos estandarizados presentados con niveles de anticuerpos para IgG, IgA, IgM y complemento C3 a) IFI directa de piel normal fotoexpuesta b) IFI directa de piel lesionada preferentemente de cara.
 14. Niveles del complemento: realizado por método de CH 50
 15. Ensayo con Gamma globulina: realizado por difusión radial
 16. Cambios hemorrágicos y vasculares en los dedos: persistencia de eritema y lesiones hemorrágicas, a menudo con microinfartos
 17. Vasculitis urticariana y purpura: lesiones urticarianas persistentes con vasculitis leucocitoclástica, Purpura palpable o en la forma de petequias.
 18. Lesiones papuloescamosas o anulares: en áreas fotoexpuestas y en el tronco en el caso del LECSA (a) lesiones papuloescamosas que mimetizan psoriasis pero en la histología se caracteriza por lupus eritematoso (b) lesiones anulares con apariencia policíclicas
 19. Fenómeno de Raynaud
 20. Alopecia: perdida difusa de pelo sin cicatriz

Extraido de Parodi A, Renbor A. ARA and EADV Criteria for Classification of Systemic Lupus Erythematosus in Patients with Cutaneous Lupus Erythematosus. Dermatology 1997;194:217-220

ANEXO 6: INDICE DE ACTIVIDAD Y DAÑO DEL LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO (CLASI)

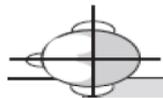
CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE AREA AND SEVERITY INDEX (CLASI)



LOCALIZACIÓN ANATÓMICA	ERITEMA 0=ausente 1=rosa o eritema leve 2=roja 4= rojo oscuro/violáceo Hemorragia/costra	ESCAMA/HIPERTROFIA 0= ausente 1=escama 2=verrugosa/hipertrófica	DESPPIGMENTACION 0=ausente 1=despigmentación	CICATRIZ/ ATRÓFIA/ PANICULITIS 0=ausente 1=cicatriz 2=severa atrofia o paniculitis	LOCALIZACION ANATOMICA
Piel cabelluda					Piel cabelluda
Orejas					Orejas
Nariz(área malar)					Nariz(área malar)
Resto de cara					Resto de cara
Cuello (V del escote)					Cuello (V del escote)
Cuello posterior y hombros					Cuello posterior y hombros
Pecho					Pecho
Abdomen					Abdomen
Espalda, Glúteos					Espalda, Glúteos
Brazos					Brazos
Manos					Manos
Piernas					Piernas
Pies					Pies

MEMBRANA MUCOSA

Lesiones de la mucosa (examinar al paciente)	DESPIGMENTACION Reporte de la duración de la despigmentación después que las lesiones activas hayan resuelto (reporte verbal del paciente)
0=ausente 1=lesion o ulceración	<input type="checkbox"/> Despигmentación dura menos de 12 meses <input type="checkbox"/> Despигmentación dura al menos 12 meses



ALOPECIA

Reciente perdida de pelo (últimos 30 días o reportado por el paciente)	Si el aspecto cicatrizal o no cicatrizal coexisten en una lesión, favor marcar ambos
1= si 2= no	
Dividir la piel cabelluda en cuatro cuadrantes .	Un cuadrante se ve afectado si hay lesiones sobre él.
Alopecia (no evidente cicatrizal)	Alopecia cicatrizal de piel cabelluda
0=ausente 1=difuso, no inflamatorio 2=focal o en placa en un cuadrante 3=focal o en placa en más de un cuadrante	0=ausente 3=en un cuadrante 4=dos cuadrantes 5=tres cuadrantes 5=afecta toda la cabeza
Puntaje total de actividad (sumar todos los puntajes del lado izquierdo de los cuadros) <input type="checkbox"/>	Puntaje del total de daño (sumar todos los puntajes del lado derecho de los cuadros) <input type="checkbox"/>

ANEXO 7: Instrumento AGREE (www.agreecollaboration.org)

ALCANCE Y OBJETIVO

1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía están específicamente descritos.

4 3 2 1

Comentarios

2. Lo(s) aspecto(s) clínicos cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).

4 3 2 1

Comentarios

3. Los pacientes a quienes se pretende aplicar la guía están específicamente descritos.

4 3 2 1

Comentarios

PARTICIPACIÓN DE LOS IMPLICADOS

4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios

5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista del paciente y sus preferencias.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios

6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios

7. La guía ha sido probada entre los usuarios diana.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios

RIGOR EN LA ELABORACIÓN

8. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.

4 3 2 1

Comentarios

9. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.

4 3 2 1

Comentarios

10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente definidos.

4 3 2 1

Comentarios

11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.

4 3 2 1

Comentarios

12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios

13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios

14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios

CLARIDAD Y PRESENTACIÓN

15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.

4 3 2 1

Comentarios

16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición se presentan claramente.

4 3 2 1

Comentarios

17. Las recomendaciones claves son fácilmente identificables.

4 3 2 1

Comentarios

18. La guía se apoya con herramientas para su aplicación.

4 3 2 1

Comentarios

APLICABILIDAD

19. Se han discutido las barreras organizativas potenciales a la hora de aplicar las recomendaciones.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios

20. Han sido considerados los costes potenciales de la aplicación de las recomendaciones.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios

21. La guía ofrece una relación de criterios clave con el fin de realizar monitorización y/o auditoría.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios

INDEPENDENCIA EDITORIAL

22. La guía es editorialmente independiente de la entidad financiadora.

4 3 2 1

Comentarios

23. Se han registrado los conflictos de intereses de los miembros del grupo de desarrollo.

4 3 2 1

Comentarios

EVALUACIÓN GLOBAL

¿Recomendaría esta guía para su uso en la práctica?

4 3 2 1

Comentarios

ANEXO 8. Instrumento Clínico para validación de GPC

INSTRUMENTO CLÍNICO PARA VALIDACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC)

Introducción

Estimado Doctor, el presente cuestionario tiene la finalidad de determinar si la GPC que usted evaluará es acorde con el objetivo y propósito clínico para el que fue creada, así como, identificar si contiene **información redundante, no útil o contradictoria**.

Su evaluación permitirá determinar la **validez teórica** de la GPC que consiste en la validez de apariencia y de contenido. La **validez de apariencia** establece si por su forma o aspecto será útil en el ámbito donde se piensa aplicar, si sus recomendaciones podrán ser aplicadas por los **médicos** que serán los usuarios y si los **pacientes** en que se va a aplicar podrán recibir y realizar las indicaciones. La **validez de contenido** garantiza que la GPC contenga **todas las alternativas de manejo médico** que satisfagan los cuestionamientos probables que se requieran para evitar variaciones inexplicables en la asistencia al paciente, mejorar la calidad de la atención y facilitar la toma de decisiones del médico tratante, así como el o los tratamiento más adecuados y eficientes para la atención institucional de los pacientes en el nivel de atención que específicamente señala la GPC.

La GPC fue desarrollada utilizando una metodología mixta de adaptación/actualización, utilizando como documentos de referencia guías publicadas en idioma inglés y español, basadas en la evidencia, con claridad y consistencia en las recomendaciones y de publicación reciente, así como artículos con revisiones sistemáticas, metaanálisis. Por lo que le pedimos que cualquier observación con relación a la evidencia y recomendación se sustente con el nivel de evidencia y la cita bibliográfica.

CEDULA DE VALIDACIÓN EXTERNA

Fecha ____/____/____.

Folio: (Para uso del CDP)

Ficha de Identificación:

Nombre de la GPC

Nombre del evaluador externo

Edad ____ años. Sexo (F) (M).

Adscripción _____

Especialidad _____

Antigüedad en la práctica de la especialidad _____ años _____ meses.

INSTRUCCIONES:

1. Leer la GPC **completa**
2. Con base en el propósito clínico de la GPC, analizar cada una de las secciones (prevención, detección, pruebas diagnósticas, tratamiento farmacológico/ quirúrgico, rehabilitación, criterios de referencia, costos) y en forma simultánea contestar las preguntas que corresponda a la guía que usted va a evaluar.

Nota:

Si necesita mayor espacio para observaciones y comentarios los puede anexar al final; si usted lo considera necesario puede efectuar observaciones y sugerencias directamente en la GPC, identificándolas con **la herramienta de control de cambios**.

OBJETIVO

1. ¿Los beneficios en salud esperados con la elaboración de esta GPC se apegan al problema que se presenta en la atención médica de esta área clínica?

SI () NO () explicar _____

USUARIOS

2. Con respecto al personal de salud que usará la guía, ¿debe INCLUIRSE algún otro?

SI () ¿quién? _____ NO ()

3. Con respecto al personal de salud que usará la guía, ¿debe OMITIRSE alguno?

SI () ¿quién? _____ NO ()

POBLACIÓN BLANCO

4. Respecto a los pacientes en los que se aplicará la guía se encuentran descritas **todas sus características personales y clínicas**, que por su frecuencia o relevancia, **puedan influir en la toma de decisión del clínico**.

SI () NO () ¿Cuáles sugiere agregar?

RECOMENDACIONES

5. Considerando el problema al cual responde cada una de las recomendaciones ¿Se presentan **todas** las alternativas necesarias para la toma de decisión por parte del clínico?

SI () NO () ¿Cuál falta?

6. ¿Alguna de las recomendaciones debe **ser omitida**?

SI () NO () ¿Cuál y por qué?

7. ¿Las recomendaciones que contiene están **actualizadas**?

SI () NO () explicar _____

8. ¿Las recomendaciones son **aplicables** en la práctica clínica cotidiana del área donde se plantea que será utilizada?

SI () NO () explicar _____ - _____

9. ¿Se consideró **las variantes fisiológicas** y la **co-morbilidad** más frecuente o relevante de la población blanco **que usualmente dificulta la toma de decisión** del médico tratante que será usuario de ésta GPC?

SI () NO () explicar _____

I. RECOMENDACIONES PARA LAS GPC RELACIONADAS CON PREVENCIÓN O DETECCIÓN

De acuerdo a las preguntas clínicas planteadas:

10. ¿Se omite alguna de las actividades para prevenir el problema de estudio?

SI () NO () No aplica ¿Indique cual(es) ?

11. ¿Se omite alguna de las actividades para detectar el problema de estudio?

SI () NO () No aplica ¿Indique cual(es)?

12. ¿Se indica el personal responsable de llevar a cabo cada actividad de prevención o detección?

SI () NO () explicar _____

13. ¿Las actividades de prevención o detección indicadas en la guía han demostrado, en la práctica clínica usual, ser útiles?

SI () NO () explicar _____

14. ¿Existe evidencia científica de su utilidad para prevenir o detectar el problema de estudio?

SI () NO () explicar _____

15. ¿Se consideran las limitaciones de la institución, del personal de salud y del paciente para que se lleven a cabo estas actividades?

SI () NO () explicar _____

16. ¿Se especifica en forma objetiva en que momento y lugar deben llevarse a cabo estas acciones?

SI () NO () explicar _____

17. ¿Se indica la forma de evaluar los resultados de la prevención o detección oportuna?

SI () NO () explicar _____

II. RECOMENDACIONES SOBRE CRITERIOS DE REFERENCIA ENTRE NIVELES DE ATENCIÓN

18. ¿Los criterios de referencia que presenta la GPC son apegados a la realidad?

SI () NO () explicar _____

19. ¿Se ha omitido algún criterio de referencia?

SI () NO () explicar _____

20. ¿Debe ser eliminado algún criterio de referencia?

SI () NO () explicar _____

III. RECOMENDACIONES SOBRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

21. ¿Está usted de acuerdo con las pruebas diagnósticas (**laboratorio y gabinete**) recomendadas?

SI () NO () explicar _____

22. ¿Está usted de acuerdo en **la secuencia** de pruebas diagnósticas (laboratorio y gabinete) recomendadas?

SI () NO () explicar _____

23. ¿Las recomendaciones hacen explícita **la periodicidad** en que las pruebas de laboratorio o gabinete deben repetirse de acuerdo a la evidencia científica disponible?

SI () NO () explicar _____

24. En los casos en que en el IMSS no se cuente con la alternativa diagnóstica recomendada por la evidencia científica disponible, ¿**se declaran y se proponen alternativas**?

SI () NO () explicar _____

25. ¿Se indican los beneficios y **riesgos probables** de las pruebas de laboratorio y gabinete recomendados?

SI () NO () explicar _____

26. ¿Se refieren las circunstancias en las que, de acuerdo a la evidencia científica actual, determinadas pruebas de **laboratorio y gabinete**, ya **no deben efectuarse**?

SI () NO () explicar _____

IV. RECOMENDACIONES SOBRE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

27. ¿Está usted de acuerdo en el tratamiento que se presenta como **primera elección**?

SI () NO () explicar _____

28. En los casos en que en el IMSS no se cuente con la alternativa recomendada por la evidencia científica disponible, ¿**se declaran y se proponen alternativas**?

SI () NO () explicar _____

29. ¿Se indican los beneficios y **eventos adversos** de los medicamentos que se recomiendan?

SI () NO () explicar _____

30. ¿Las recomendaciones alertan al clínico sobre las **interacciones fármaco-fármaco** mas graves o frecuentes?

SI () NO () explicar _____

31. ¿Las recomendaciones alertan al clínico sobre las **interacciones fármaco-enfermedad** mas graves o frecuentes?

SI () NO () explicar _____

32. ¿Las recomendaciones refieren **sin ambigüedad** el tipo de fármaco, dosis, periodicidad y tiempo de tratamiento con base en la evidencia científica?

SI () NO () explicar _____

33. ¿Se refieren las **metas a alcanzar** para evaluar el resultado del tratamiento?

SI () NO () explicar _____

ASPECTOS GENERALES

La mayoría de las GPC son adaptaciones de guías elaboradas en otros países, por lo que es necesaria una valoración cuidadosa de los términos empleados así como de la infraestructura y recursos con los que se cuenta, si bien es necesario que las recomendaciones reflejen el estado de avance científico también deben presentarse las alternativas de acuerdo a los recursos disponibles en la actualidad en los centros donde serán utilizadas.

34. ¿Los términos empleados en la GPC que usted esta validando son de uso común en el área clínica específica en nuestro país?

SI () NO () explicar _____

_____35. ¿Las recomendaciones reflejan el estado de avance científico correspondiente?

SI () NO () explicar _____

36. ¿Las recomendaciones dan las alternativas necesarias para la toma de decisiones con los recursos actualmente disponibles?

SI () NO () explicar _____

37. Durante la elaboración de GPC es común que se identifiquen las áreas donde se requiere investigación; en la presente guía se pueden identificar estas áreas:

SI () NO () sugerencias _____

38. La presente GPC responde a un problema real de la práctica clínica cotidiana en el IMSS?

SI () NO () explicar _____

OBSERVACIONES

DEFINICIÓN DE TERMINOS Y ABREVIATURAS UTILIZADAS

ANA: anticuerpos antinucleares

Anti DS DNA: Anticuerpos anti DNA de doble cadena

ARA: American Rheumatology Academy

BPC: Buena práctica clínica

CLASI: Cutaneous lupus lesion activity index

EADV: european academy of dermatology and venerology

ESG: Velocidad de eritrosedimentación globular

IFI: inmunofluorescencia indirecta

Ig: inmunoglobulina

IgA: inmunoglobulina A

IgG: inmunoglobulina G

IgM: inmunoglobulina M

INF: interferón

LE: lupus eritematoso

LEC: lupus eritematoso cutáneo

LECA: lupus eritematoso cutáneo agudo

LECC: lupus eritematoso cutáneo crónico

LECSA: lupus eritematoso cutáneo subagudo

LED: lupus eritematoso discoide

LES: lupus eritematoso sistémico

Mg: miligramos

RUV: radiación ultravioleta

SLAM Systemic lupus activity measure

SLEDAI; lupus erythematosus disease activity index

UVA: Radiación ultravioleta tipo A

UVB: Radiación ultravioleta tipo B

BIBLIOGRAFIA

1. Álvarez M, Infante D, Tormo R et al. Optimización del tratamiento con azatioprina: determinación de la actividad de tiopurina metiltransferasa y las concentraciones de metabolitos tiopurínicos. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:126- 131
2. Artüz F, Lenk N, Deniz N. Efficacy of sulfasalazine in discoid lupus erythematosus. *Int J Dermatol*. 1996; 35(10):746-748
3. Ashinoff R, Werth VP, Franks AG Jr . Resistant discoid lupus erythematosus of palms and soles: successful treatment with azathioprine.. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19(5 Pt 2):961-965
4. Baniandrés O, Boixeda P, Belmar P. et al. Treatment of lupus erythematosus with pulsed dye laser. *Lasers Surg Med*. 2003;32(4):327-330
5. Barikbin B, Givrad S, Yousefi M, et al. Pimecrolimus 1% cream versus bethametasone 17.valerate 0.1% cream in the treatment of facial discoid lupus erythematosus a double-blind, randomized pilot study. *Clin Exp Dermatol*, 2009; 34, 776–780
6. Booken N, Schumann T, Fuchslocher M. et al. Successful therapy of discoid lupus erythematosus with efalizumab. *Hautarzt*. 2010 Mar;61(3):246-249.
7. Beyer DM, Faurschou A, Philipsen PA. Sun protection factor persistence on human skin during a day without physical activity or ultraviolet exposure. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010;26(1):22-27.
8. Bezerra Madeiros EL, Vilar MJ, da Trindade Neto PB, et al. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (10): 3073-3078

9. Bottomley WW, Goodfield MJ. Methotrexate for the treatment of discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 1995;133(4):655-656
10. Burge SM, Frith PA, Juniper RP, Wojnarowska F. Mucosal involvement in systemic and chronic cutaneous lupus erythematosus *Br J Dermatol.* 1989;121(6):727-741.
11. Callen JP. Intralesional triamcinolone is effective for discoid lupus erythematosus of the palms and soles. *J Rheumatol* 1985; 12 (3), 630-633
12. Callen JP, Spencer LV, Burruss JB. Azathioprine. An effective, corticosteroid-sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous lupus erythematosus or with recalcitrant cutaneous leukocytoclastic vasculitis. *Arch Dermatol.* 1991;127(4):515-522
13. Callen J. Therapy of cutaneous lupus erythematosus. *Dermatologic Therapy* 2001; 14:61-69
14. Callen J. P. Update in the management of cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2004; 151:731-736.
15. Callen J. Management of 'refractory' skin disease in patients with lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005; 19(5):767-784.
16. Callen JP. Cutaneous lupus erythematosus: A personal approach to management. *Australas J Dermatol.* 2006 Feb;47(1):13-27
17. Camargo, S. de Oliveira. Lúpus eritematoso cutâneo - Aspectos clínicos e laboratoriais. *An Bras Dermatol.* 2005;80(2):119-131
18. Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E, Amato L and Fabbri P. The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus—the Italian experience. *Lupus* 2000; 9; 417-423
19. Cavazzana I, Sala R, Bazzani C. Treatment of lupus skin involvement with quinacrine and hydroxychloroquine.. *Lupus.* 2009;18(8):735-739

20. Costner M, Sontheimer R. Lupus Erythematosus en Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, seven edition Mc graw hill, USA. cap 156 pag 1515-1535
21. Cuadrado M, Karim Y, Sanna G, et al. Thalidomide for the treatment of resistant cutaneous lupus: efficacy and safety of different therapeutic regimens. *Am J Med.* 2005;118(3):246-520
22. Drake L, Dinehart M, Farmer ER et al. Guidelines of care for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(5 Pt 1):830-386
23. Dalziel K, Going G, Cartwright P et al. Treatment of chronic discoid lupus erythematosus with an oral gold compound (auranofin). *Br J Dermatol* 1986, 115 (2); 211-216
24. Delaporte E, Catteau B, Sabbagh N. Treatment of discoid lupus erythematosus with sulfasalazine: 11 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 1997;124(2):151-156
25. Di Lernia V, Bisighini G. Discoid lupus erythematosus during treatment with cyclosporine. *Acta Derm Venereol.* 1996;76(1):87-88.
26. Duparc A, Staumont-Sallé D, Broly F. et al. Treatment of chronic lupus erythematosus with sulfasalazine in 18 patients: reappraisal. *Presse Med.* 2006 Jul-Aug;35(7-8):1138-1142.
27. Edwards KR, Burke WA. Treatment of localized discoid lupus erythematosus with tazarotene. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(6):1049-1050.
28. Fabbri P, Cardinali C, Giomi B, et al. Cutaneous Lupus Erythematosus Diagnosis and Management *Am J Clin Dermatol* 2003; 4 (7): 449-465
29. Ferguson J. Intralesion triamcinolone as an adjunct to antimalarial drugs in the treatment of chronic discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 1962; 74:350-353.

30. Frosch P, Behrenbeck E, Frosch K. et al The Duhring Chamber assay for corticosteroid atrophy. *Br J Dermatol* 1981; 104: 57-65
31. Gallego H, Crutchfield C, Lewis E, et al. Report of an association between discoid lupus erythematosus and smoking. *Cutis*. 1999;63(4):231-234
32. Gerdson R, Wenzel J, Uerlich M. et al Successful treatment of chronic discoid lupus erythematosus of the scalp with imiquimod. *Dermatology*. 2002; 205(4):416-418
33. Goodfield M, Davison K, Bowden K. Intravenous immunoglobulin (IVIg) for therapy-resistant cutaneous lupus erythematosus (LE). *J Dermatolog Treat.* 2004; 15(1):46-50.
34. Goyal S, Nousari HC. Treatment of resistant discoid lupus erythematosus of the palms and soles with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(1):142-144.
35. Gül U, Gönül M, Cakmak SK. A case of generalized discoid lupus erythematosus: successful treatment with imiquimod cream 5%. *Adv Ther*. 2006; 23(5):787-792.
36. Healy E, Kieran E, Rogers S Cutaneous lupus erythematosus--a study of clinical and laboratory prognostic factors in 65 patients. *Ir J Med Sci*. 1995; 164(2):113-115
37. Jemec GB, Ullman S, Goodfield M. et al. A randomized controlled trial of R-salbutamol for topical treatment of discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2009;161(6):1365-1370
38. Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42(6):983-987
39. Jessop S, Whitelaw D, Delamere FM. Drugs for discoid lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD002954.

40. Jurado F. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades colágeno vasculares en Dermatología Práctica Ibero-latinoamericana. Primera Edición Nietoeditores 2005; Cap. 68 pag 787- 796
41. Jones SK. Ocular toxicity and hydroxychloroquine: guidelines for screening. Br J Dermatol 1999; 140: 3–7.
42. Klein RS - Cutaneous Lupus and the Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index Instrument Rheum Dis Clin North Am 2010; 36(1): 33-51
43. Knop J, Bonsmann G, Ludolph A. et al. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. Brit J of Dermatolog 1983; 108, 461-466
44. Knott Haydee; Marinez J. Innovative Management of lupus erythematosus. Dermatol Clin 28 (2010) 489–499
45. Koch M, Horwath-Winter J, Aberer E. et al Cryotherapy in discoid lupus erythematosus (DLE). Ophthalmologie. 2008; 105(4):381-383
46. Koskenmies S, Järvinen TM, Onkamo P. Clinical and laboratory characteristics of Finnish lupus erythematosus patients with cutaneous manifestations Lupus. 2008;17(4):337-347.
47. Kuhn A, Krammer P, Kolb-Bachofen V. Pathophysiology of the cutaneous lupus erythematosus. Novel aspects. Rheumatology (Oxford). 2006;45 Suppl 3: iii14-iii16
48. Kuhn A, Sticherling M, Bonsmann G. Clinical Manifestations of Cutaneous Lupus Erythematosus. JDDG. 2007; 5:1124–1140
49. Kyriakos K, Kontochristopoulos G, Panteleos D. Experience with low dose thalidomide therapy in chronic lupus erythematosus discoid. Int J dermatol 2000, 39: 218-222

50. Lampropoulos CE, D'Cruz DP. Topical calcineurin inhibitors in systemic lupus erythematosus. *Ther Clin Risk Manag*. 2010 Apr 15; 6:95-101.
51. Le Bozac P, La Guayadec T, Crickx B, et al. Chronic lupus erythematosus in lupus disease. Retrospective study of 136 patients. *Presse Med*. 1994; 12;23(35):1598-602
52. Lin J, Dutz J, Stontheimer D. Pathophysiology of Cutaneous Lupus Erythematosus. *Clinic Rev Immunol* 2007; 33:85-106
53. Lindskov R, Reymann F. Dapsone in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Dermatologica*. 1986;172(4):214-217.
54. López A, Rodríguez A, Jurado F. et ál. Association of HLA-DRB1*16 with chronic discoid lupus erythematosus in Mexican mestizo patients. *Clin Exp Dermatol*. 2007 Jul;32(4):435-438.
55. Mackey J, Barnes J. Clofazimine in the treatment of discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1974;91;1:23-96
56. Madan V, August P, Chalmers R. Efficacy of topical tacrolimus 0.3% in clobesol propionate 0.05% ointment in therapy –resistant cutaneous lupus erythematosus a cohort study *Clin Exp Dermatol*. 2010 Jan;35(1):27-30. Epub 2009 Jun 22
57. Martinez J, de Misa RF, Torrelo A, Ledo A. Low-dose intralesional interferon alfa for discoid lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:494-496.
58. Martinez J, de Misa RF, Boixeda P, et ál. Longterm results of intralesional interferon alpha-2B in discoid lupus erythematosus. *J Dermatol* 1993; 20:444-446.
59. Millard TP, Hawk JLM, McGregor JM. Photosensitivity in lupus. *Lupus* 2000; 9: 3–10.

60. Miot H, Bartoli L, Haddad G. Association between discoid lupus erythematosus and cigarette smoking. *Dermatology*. 2005; 211(2):118-122.
61. Molin L, Tarstedt M. Discoid lupus erythematosus treated with cryotherapy. *J Dermatolog Treat*. 2003 Sep; 14(3):182-283
62. Obermoser G, Weber F, Sepp N. Discoid lupus erythematosus in a patient receiving cyclosporine for liver transplantation.. *Acta Derm Venereol*. 2001; 81(4):319.
63. Panjwani S. Early Diagnosis and Treatment of Discoid Lupus Erythematosus. *J Am Board Fam Med* 2009;22: 206–213
64. Parodi A, Renbor A. ARA and EADV Criteria for Classification of Systemic Lupus Erythematosus in Patients with Cutaneous Lupus Erythematosus. *Dermatology* 1997; 194:217-220
65. Pérez-Crespo M, Bañuls J, Mataix J. Low-Dose Isotretinoin For Treatment of Chronic Discoid Lupus in Women of Childbearing Age, *Actas Dermosifiliogr*, 2008 Jul; 99(6):498-499
66. Petri M, Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus*; 2004; 13: 829–837
67. Pisoni CN, Obermoser G, Cuadrado MJ et al Skin manifestations of systemic lupus Erythematosus refractory to multiple treatment modalities: poor results with mycophenolate mofetil. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23(3):393-396.
68. Proenca T, Guimaraes N. Lúpus eritematoso cutâneo crônico: estudo de 290 pacientes. *An bras Dermatol*, Rio de Janeiro, 2003; 78(6):703-712.
69. Rodríguez-Lojo R, Paradela S, Martínez-Gómez W et al. Refractory discoid lupus erythematosus: response to efalizumab. *JEADV* 2009, 23, 1197–1223

70. Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G. Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine. *Brit J Dermatol* 1992; 127:513-518.
71. Sabbagh N, Delaporte E, Marez D. NAT2 genotyping and efficacy of sulfasalazine in patients with chronic discoid lupus erythematosus. *Pharmacogenetics*. 1997; 7(2):131-135.
72. Sanders C, Weelden H, Kazzaz G. Photosensitivity in patients with lupus erythematosus: a clinical and photobiological study of 100 patients using a prolonged phototest protocol. *Br J Dermatol*. 2003; 149: 131–137.
73. Schiödt M, Halberg P, Hentzer B. A clinical study of 32 patients with oral discoid lupus erythematosus. *Int J Oral Surg*. 1978; 7(2):85-94.
74. Schiödt M. Oral discoid lupus erythematosus. II. Skin lesions and systemic lupus erythematosus in sixty-six patients with 6-year follow-up. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1984; 57(2):177-180.
75. Schulz EJ, Menter MA. Treatment of discoid lupus erythematosus with cyclophosphamide. *Brit J Dermatol* 1971; 85:60-65.
76. Smith D, Swamy P, Heffernan M, et al. Off label uses of biologics in dermatology: Interferon and intravenous immunoglobulin (part 1 of 2). *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan;56(1):e1-54.
77. Stege H, Budde MA, Grether S, et al. Evaluation of the capacity of sunscreens to photoprotect lupus erythematosus patients by employing the photoprovocation test. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000; 16: 256–259.
78. Sticherling M, Bonsmann G, Kuhn A. Diagnostic approach and treatment of cutaneous lupus erythematosus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008; 6(1):48-59
79. Tebbe B. Clinical Course and Prognosis of Cutaneous Lupus Erythematosus. *Clinics in Dermatology* 2004; 22:121–124

80. Thivolet J, Nicolas JF, Kanitakis J, et al. Recombinant interferon alpha 2a is effective in the treatment of discoid and subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1990;122:405-409.
81. Thrasivoulos George. Topical tacrolimus and pimecrolimus in the treatment of cutaneous lupus erythematosus: an evidence-based evaluation. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64:337–341
82. Tsokos GC, Caughman SW, Klippel JH. Successful treatment of generalized discoid skin lesions with azathioprine. Its use in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 1985; 121(10):1323-1325.
83. Tzung TY, Liu YS, Chang HW. Tacrolimus vs. clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus: a randomized, doubleblind, bilateral comparison study. *Br J Dermatol* 2007;156:191
84. Usmani N, Goodfield M. Efalizumab in the treatment of discoid lupus erythematosus. *Arch Dermatol.* 2007; 143(7):873-877
85. Vena GA, Coviello C, Angelini G. Use of oral isotretinoin in the treatment of cutaneous lupus erythematosus. *G Ital Dermatol Venereol.* 1989; 124(6):311-315.
86. Walling H, Sontheimer R. Cutaneous lupus erythematosus. Issues in Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(6):365-381.
87. Wenzel J, Brähler S, Bauer R. et al Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *Br J Dermatol* 2005 153: 57–162
88. Werth V. Current treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Dermatol Online J.* 2001; 7(1):2.
89. Werth V. Cutaneous lupus Insights into Pathogenesis and Disease Classification Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases 2007;65(3):200-204

90. Williams HJ, Ward JR. Comparison of oral and parenteral gold therapy and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis.. Scand J Rheumatol Suppl. 1983;51:92-99.
91. Wulf HC, Ullman S. Discoid and subacute lupus erythematosus treated with 0.5% R-salbutamol cream. Arch Dermatol. 2007; 143(12):1589-1590
92. Yell JA, Burge SM Cyclosporin and discoid lupus erythematosus. Br J Dermatol. 1994; 131(1):132-133
93. Yell JA, Mbuagbaw J, Burge SM. Cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus. Br J Dermatol. 1996; 135(3):355-362.