



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO**  
DIRECCION DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**CENTRO DERMATOLÓGICO DR. LADISLAO DE LA PASCUA**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN DERMATOLOGÍA**

**LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO TRATADO CON  
ANTIOXIDANTES**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**PRESENTADO POR LA DRA. MELANIE MARMOLEJO CHAVIRA**  
**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

**DIRECTORES DE TESIS:**

**DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ**

**DRA. MARTHA ALEJANDRA MORALES SÁNCHEZ**

**DRA. VIRGINIA ESTRADA MARTÍNEZ**

**DRA. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO**

**2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

# LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO TRATADO CON ANTIOXIDANTES

Dra. Melanie Marmolejo Chavira

Vo. Bo.

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

Profesor Titular del Curso de Especialización en Dermatología

Director del Centro dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua

Vo. Bo.

Lic. Federico Miguel Lazcano Ramírez

Director de Educación e Investigación SEDESA

LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO TRATADO CON ANTIOXIDANTES

Dra. Melanie Marmolejo Chavira

Vo. Bo.

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

Profesor Titular del Curso de Especialización en Dermatología

Director del Centro dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua

Director de tesis

Vo. Bo.

Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez

Jefa de Enseñanza e Investigación del Centro dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua

Directora de tesis

Vo. Bo.

Dra. Virginia Martínez Estrada

Adscrita del Centro dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua

Directora de tesis

Vo. Bo.

Dra. Maria Luisa Peralta Pedrero

Coordinadora de Investigación del Centro dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua

Directora de tesis

## AGRADECIMIENTOS

A Dios (explicar las razones serían motivo de otra tesis).

A mis papás y hermanos por su amor y su ayuda.

Al Centro Dermatológico Pascua, por permitirme ser una orgullosa egresada; a todos los maestros que admiro y aprecio; muy especialmente a la Dra. Gisela Navarrete por las mejores clases en dermatopatología y enseñanzas de vida.

A mis compañeros de generación + Pablo, por ser el complemento perfecto que todos desearían tener al hacer una residencia médica.

A la Dra. Martha Morales, por su paciente ayuda y motivación para la realización de esta tesis.

A la Dra. Virginia Martínez y al Dr. Fermín Jurado, por su apoyo y guía para la realización de esta tesis.

A la Dra. Pamela Orozco por su participación para la realización de este proyecto.

A la Dra. Angélica Vidal, por esta amistad que nació en derma y espero sea para toda la vida.

A la Dra. Jessica González y la Dra. María Dolores Álvarez, por ser mis mejores mentoras y amigas.

A Karen Lara, por cuidar lo que más amo para que yo pudiera hacer mi trabajo.

## DEDICATORIA

Con amor para Leonel,  
porque lo mejor de todo es ser tu mamá.

## ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MATERIAL Y MÉTODOS	43
RESULTADOS	56
DISCUSIÓN	79
CONCLUSIONES	80
RECOMENDACIONES	80
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82

## RESUMEN

**Introducción:** El lupus eritematoso discoide (LED) es la variante clínica más común del Lupus eritematoso cutáneo. La participación de los radicales libres de oxígenos en la etiopatogenia del lupus ha sido demostrada en los últimos años y la superóxido dismutasa es una de las principales líneas de defensa antioxidante. No se han publicado estudios que prueben la eficacia de superóxido dismutasa como tratamiento para el lupus eritematoso cutáneo.

**Objetivo general:** Determinar la eficacia de agregar Superóxido dismutasa (Sodimel) al tratamiento convencional de lupus eritematoso cutáneo.

**Material y métodos:** Ensayo clínico aleatorizado, simple ciego. Se incluyeron 18 pacientes con lupus eritematoso discoide (LED). Se realizaron dos grupos de tratamiento durante 12 semanas, valorados con CLASI: Grupo 1) Hidroxicloroquina + Corticoesteroide tópico de alta potencia + Fotoprotección versus Grupo 2) Mismo esquema de tratamiento y Superóxido dismutasa oral.

**Resultados:** La diferencia entre la disminución de CLASI resultó significativa entre la segunda y tercera visita para el grupo Sodimel (p 0.042), no así en el grupo control.

**Conclusión:** Se requiere ampliar el tamaño de muestra para emitir recomendaciones pero los hallazgos hasta el momento, sugieren que el Sodimel probablemente es un medicamento eficaz para el tratamiento coadyuvante de LED.

**Palabras clave:** Lupus discoide, lupus cutáneo, tratamiento, superóxido dismutasa, antioxidantes.



## INTRODUCCIÓN

### 1.1 CONCEPTO

El lupus eritematoso (LE), es una enfermedad autoinmune, principalmente contra los constituyentes moleculares de los nucleosomas y las ribonucleoproteínas<sup>1</sup>, con predisposición genética, que abarca una amplia gama de síntomas y signos, los cuáles pueden estar limitados a la piel o ser parte de una afección sistémica. Es una enfermedad crónica que clásicamente cursa con exacerbaciones y remisiones<sup>2</sup>. El lupus eritematoso discoide (LED) es la variante clínica más común del Lupus eritematoso cutáneo<sup>1</sup>.

### 1.2 HISTORIA

El término de la palabra *Lupus*, en latín, significa “lobo”. Utilizado en un principio por la semejanza de las lesiones eritematosas a aquellas provocadas por mordeduras de lobos. El primer caso de lupus registrado data del año 400 a. C. por Hipócrates. No fue hasta mediados de los 1800, que se acuñó el término de Lupus eritematoso (LE) y se realizó su distinción con el *lupus vulgaris* que corresponde a una forma clínica de la tuberculosis. En 1957 se descubrió la presencia de anticuerpos antinucleares en pacientes con lupus y posteriormente, gracias a Tan y Kunkel se logró el descubrimiento de Anti-Sm, hoy conocido por su gran especificidad en Lupus eritematoso sistémico (LES). En 1964, Dubois describió que el lupus puede presentarse en un espectro amplio que va desde su

afección limitada a la piel hasta la enfermedad sistémica que pone en peligro la vida. En 1977 Gilliam realizó la clasificación de las manifestaciones cutáneas del Lupus Eritematoso Sistémico. En los últimos 20 años, se han estudiado las bases genéticas y epigenéticas de la fisiopatología del lupus así como múltiples estudios para desarrollo de nuevos fármacos o agentes biológicos terapéuticos<sup>3,4</sup>.

### **1.3 CLASIFICACIÓN**

El lupus eritematoso (LE) comprende tres grandes grupos:

1) Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC)

2) Lupus eritematoso cutáneo subagudo (LECSA)

3) Lupus eritematoso sistémico (LES); cada uno de ellos con sus distintas variedades clínicas<sup>5</sup>.

A esta clasificación, se agregan las formas especiales que incluyen: Lupus neonatal, lupus de inicio tardío y lupus inducido por fármacos, entre otros.

#### **1.3.1 VARIEDADES CLÍNICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO CRÓNICO**

Entre las variedades clínicas del LECC se encuentra el lupus discoide, que es el más común; el lupus profundo, también llamada paniculitis lúpica y otras

variedades como lupus verrugoso o hipertrófico, tipo sabañón, de mucosas y tímidos. Éste último difiere del resto por tener características clínicas, histológicas y de laboratorio distintas al resto<sup>2</sup>.

### 1.3.2 VARIEDADES CLÍNICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO SUBAGUDO

Las variedades clínicas del LECSA son dos: eritematoescamosa o psoriasiforme y anular<sup>5</sup>.

### 1.3.3 MANIFESTACIONES CUTÁNEAS Y VARIEDADES CLÍNICAS DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Desde 1981, Gilliam realizó la clasificación de las manifestaciones cutáneas del LE en aquellas específicas y no específicas (Cuadro 1). Las manifestaciones cutáneas no específicas pueden ocurrir en múltiples padecimientos y no tienen un patrón histológico característico, en cambio las manifestaciones cutáneas específicas corresponden a aquellas que histológicamente presentan un patrón de dermatitis de interfase<sup>1</sup>, es decir con degeneración hidrópica o vacuolización de la capa basal<sup>6</sup>. Cabe mencionar que entre las manifestaciones cutáneas específicas, se encuentra el Lupus cutáneo agudo (LECA), y a su vez, este tiene

dos VARIEDADES CLÍNICAS: El exantema localizado (eritema en alas de mariposa) y el exantema generalizado (también llamado fotosensible)<sup>7</sup>.

En 1930 se realizó la descripción del Lupus Tumidus<sup>\*\*</sup>. Desde entonces algunos autores lo consideran como un cuarto grupo del espectro de LE; llamado Lupus eritematoso cutáneo intermitente (LECI), el cuál difiere del resto porque en muy raras ocasiones se relaciona a LES, no presenta característicamente dermatitis de interfase y las lesiones no dejan cicatriz. Además en un 70% presentan fotosensibilidad, por lo que tiene exacerbaciones en verano<sup>8</sup>.

Cuadro 1	
MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DEL LUPUS ERITEMATOSO Gilliam- Sontheimer (7)	
ESPECÍFICAS	NO ESPECÍFICAS
<p>a) <b>Lupus Cutáneo Crónico</b></p> <p>1. Lupus discoide clásico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lupus discoide localizado</li> <li>- Lupus discoide generalizado</li> </ul> <p>2. Hipertrófico/ Verrugoso</p> <p>3. Lupus profundo/ Paniculitis Lúpica</p> <p>4. Mucoso</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Oral</li> <li>- Conjuntival</li> </ul> <p>5. Túmido<sup>**</sup></p> <p>6. Lupus Perniótico "Chilblain"</p> <p>7. Liquenoide (Asociación liquen-lupus)</p>	<p>a) <b>Vasculares</b></p> <p>1. Vasculitis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucocitoclástica</li> <li>- Purpura palpable</li> <li>- Poliarteritis nodosa –like</li> </ul> <p>2. Vasculopatía</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Degos</li> <li>- Atrofia blanca</li> <li>- Telangiectasias periungueales</li> <li>- Livedo Reticular</li> <li>- Tromboflebitis</li> <li>- Fenómeno de Raynaud</li> <li>- Eritromelalgia</li> </ul>
<p>b) <b>Lupus Cutáneo Subagudo</b></p> <p>1. Anular</p>	<p>b) <b>Alopecia no cicatrizal</b></p> <p>1. Pelo lúpico</p>

2. Pápulo escamoso, psoriasiforme	2. Efluvio telógeno 3. Alopecia areata
<b>c) Lupus Cutáneo Agudo</b>  1. Localizado (rash malar) 2. Generalizado	<b>c) Esclerodactilia</b> <b>d) Nódulos Reumatoides</b> <b>e) Calcinosis cutis</b> <b>f) Bulosas no específicas</b> <b>g) Urticaria</b> <b>h) Mucinosi papulo nodular</b> <b>i) Anetodermias</b> <b>j) Acantosis Nigricans</b> <b>k) Úlceras en extremidades</b> <b>l) Liquen plano</b>

#### **1.4 LUPUS ERITEMATOSO CUTÁNEO Y SU RELACIÓN CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO**

La importancia de comprender al LE como un complejo clínico-sindromático con un carácter dinámico en el tiempo, radica en que el lupus cutáneo puede asociarse a involucro sistémico al momento del diagnóstico o evolucionar posteriormente, en mayor o menor frecuencia, dependiendo de su subtipo y sus variedades clínicas.

La progresión de LEC a LES se define como cumplir 4 de los 11 criterios del Colegio Americano de Reumatología en el seguimiento de los pacientes que en la primera consulta no los cumplían<sup>9</sup>.

El 75 al 85% de los pacientes con LES, presentan lesiones cutáneas en algún momento de la enfermedad, aunque en un 23 al 28% de los pacientes las lesiones en piel corresponden a la primera manifestación. No se ha observado que las lesiones cutáneas tengan relación directa con la actividad de la enfermedad sistémica. Solo el 15% de los pacientes con LES no tiene manifestaciones cutáneas<sup>10</sup>.

Durosaro y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo donde incluyeron pacientes que al momento del diagnóstico no cumplían parámetros de LES, en el que encontraron una progresión del 12.2% (19 de 156 pacientes) de LEC a LES, en un promedio de tiempo de 8.2 años. De los 19 pacientes con LEC 13 correspondían a la variedad discoide del LECC, 4 a la variedad psoriasiforme de LECSA y 2 al lupus profundo del LECC <sup>11</sup>.

Wieczorek y colaboradores, encontraron datos similares en una cohorte prospectiva de 77 pacientes con LEC, de los cuáles el 17% (13 pacientes) desarrolló LES con un tiempo promedio de 8 años. Tras un seguimiento de 2 años posteriores, solo 5 de los 13 pacientes desarrolló LES moderado o severo, en el resto fueron formas leves de la enfermedad. Ellos encontraron que los factores predisponentes para la progresión a LES son el género femenino, anticuerpos antinucleares positivos por Inmunofluorescencia indirecta (IFI) mayores a 1:80 y lupus cutáneo discoide diseminado, sin embargo estos factores no mostraron significancia estadística<sup>9</sup>.

Así, de las variables de LECC, se estima que del 10 al 20% del lupus discoide eventualmente cumplirá criterios para LES por el Colegio Americano de

Reumatología (ACR), así como un 20% de los de lupus profundo, 10-20% del lupus tipo perniosis y menos del 1% para el lupus tumidus. En la mayoría de las veces, esto ocurre en un tiempo alrededor de los 5 años desde el inicio de las manifestaciones de lupus cutáneo<sup>11,12</sup>.

En cambio, el 50% de los pacientes con LECSA, y un 90-100% de los pacientes con LECA presentan criterios para LES<sup>6</sup>.

## **1.5 LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE**

### **1.5.1 EPIDEMIOLOGÍA**

La incidencia de LEC en general es de 4.3 por cada 100,000 habitantes, con una prevalencia de 73.24%. La incidencia de Lupus eritematoso discoide (LED) es de 3.5 por cada 100,000 habitantes y corresponde al 80% del lupus cutáneo, es decir es la variante clínica predominante. El LECSA corresponde al 15% de todos los lupus cutáneos. La incidencia del Lupus eritematoso profundo (LP) es de apenas 0.07 por cada 100,000 habitantes y en conjunto con las otras variedades clínicas de LECC, corresponde a menos del 5% de todo el lupus cutáneo. El LEC tiene predominio en mujeres, en una proporción de 3:1 y la edad media del diagnóstico es de 48 años<sup>11</sup>.

### **1.5.2 PATOGENIA**

La patogenia del LE consiste en la interacción de factores propios del huésped y ambientales que desemboca en la pérdida de la autotolerancia y la consiguiente autoinmunidad, la cuál está mediada por ambos tipos de respuesta, humoral y celular<sup>1</sup>.

### **1.5.3 CUADRO CLÍNICO DE LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE**

Se presenta en mujeres de 40 a 50 años<sup>11</sup>.

**TOPOGRAFÍA:** Se presenta más en áreas fotoexpuestas, en el 60% de los casos afecta piel cabelluda y en el 25% de los pacientes encontraremos también lesiones en cavidad oral<sup>5</sup>.

En un 80% de los pacientes se presenta en su forma localizada que incluye piel cabelluda, pabellones auriculares, cara y cuello.

En un 20% se observa la forma diseminada con involucro de otras regiones, la cual se asocia más a involucro sistémico de la enfermedad<sup>13</sup>. En esta última, la topografía más habitual son las superficies extensoras de extremidades superiores<sup>1</sup>.

**MORFOLOGÍA:** Constituye la tríada de eritema, escama y atrofia, los cuáles confluyen para formar placas de formas y tamaños diversos. También pueden observarse manchas hiperpigmentadas anulares en el borde de las lesiones, especialmente en fototipos oscuros, así como tapones de queratina en los



folículos, lo cuál genera el signo de la tachuela en la alfombra al desprender la escama. Las lesiones pueden dejar manchas residuales hipopigmentadas<sup>1</sup>.

## **MORFOLOGÍA DE LAS LESIONES CON TOPOGRAFÍA ESPECIAL**

1. LUPUS DISCOIDE DE PIEL CABELLUDA: Cuando el LED afecta piel cabelluda provoca alopecia cicatrizal. El diagnóstico suele ser clínico, pero la tricoscopia es útil ante los otros diagnósticos diferenciales. En la tricoscopia de LED se observan puntos amarillos rodeados por telangiectasias, el cuál es el signo mas específico para LED y útil para diferenciarlo de otras alopecias cicatrizales. También se observan tapones córneos, disminución de las aperturas foliculares y puntos rojos, estos últimos se relacionan con la actividad de la enfermedad<sup>14</sup>.
2. LUPUS DISCOIDE PALMOPLANTAR: Las lesiones palmoplantares del LED diseminado son muy poco frecuentes por lo que pueden pasar desapercibidas cuando se presentan, sobre todo si es de manera aislada y ser erróneamente diagnosticadas. Se presentan como placas de eritema y escama adherente, muy dolorosas. El diagnóstico diferencial debe incluir psoriasis palmoplantar y *Keratoderma blennorrhagicum* observada en el Síndrome de artritis reactiva<sup>15</sup>.

## **MANIFESTACIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS**

El 15% del LED se asocia a fenómeno de Raynaud que remite espontáneamente en el 25 al 40% de los casos<sup>5</sup>.

### **1.5.4 DIAGNÓSTICO DE LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE**

Es clínico con confirmación histopatológica. Se debe hacer una adecuada historia clínica y semiología de síntomas por aparatos y sistemas con el fin de determinar si existe involucro sistémico además del cutáneo, además se debe realizar biometría hemática, examen general de orina y química sanguínea, para descartar el involucro hematológico y renal para la correcta clasificación del paciente, según se utilicen los criterios del Colegio Americano de Reumatología o SLICC.

### **1.5.5 HISTOPATOLOGÍA**

En las lesiones activas se observa hiperqueratosis, en ocasiones paraqueratosis y tapones córneos. La epidermis puede estar atrófica y característicamente presenta degeneración hidrópica de la capa basal y engrosamiento de la membrana basal que se observa mejor con tinción de PAS. En la dermis se observa infiltrado de linfocitos perivascular y perianexial<sup>6</sup>.

### **1.5.6 EXÁMENES DE LABORATORIO**

- a. Anticuerpos antinucleares por Inmunofluorescencia indirecta.**

Se estima que de un 10 al 35% de los individuos mayores de 65 años tiene positividad para ANA's a títulos bajos <1:40, sin embargo la utilidad de su determinación es su valor predictivo negativo ya que un paciente con ANA's negativos, tiene menos del 3% de riesgo de tener LES. Los ANA's pueden estar presentes entre el 30 al 40% de pacientes con LED en donde resultan útiles para descartar riesgo para progresión a LES<sup>16</sup>.

#### **b. Anti-Ro/Anti-La**

Lee y colaboradores realizaron un estudio con 17 pacientes con LECSA y 15 con LED, encontrando una prevalencia del 7% de positividad de anti-Ro en el grupo LED y de 71% del grupo en el grupo de LECSA<sup>17</sup>.

### **1.5.7 CRITERIOS DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA**

Fueron creados en 1982 y reevaluados en 1997, comprenden 11 criterios de los cuáles deben estar presentes 4 para que un paciente sea clasificado en LES. Son criterios de clasificación y no de diagnóstico, su finalidad es identificar pacientes en estudios clínicos, principalmente útiles para diferenciarlos de otras enfermedades reumatológicas<sup>18</sup>.(Cuadro 2).

Cuadro 2.

ACTUALIZACIÓN DEL COLEGIO AMERICANO DE REUMATOLOGÍA DE LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

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. Arteritis: Artritis no erosiva que afecta dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor a la palpación, tumefacción o derrame.
6. Serositis:
  - a. Pleuritis: Claro antecedente de dolor pleurítico o frote, o signos de derrame pleural, o bien
  - b. Pericarditis: comprobada por electrocardiograma o frote o signos de derrame pericárdico.
7. Trastorno renal:
  - a. Proteinuria persistente mayor a 0,5g/día o mayor de 3+ sino se ha cuantificado, o bien
  - b. Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos.
8. Trastorno neurológico:
  - a. Convulsiones: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico, o bien
  - b. Psicosis: en ausencia de tratamientos farmacológicos o alteraciones metabólicas conocidas; por ej. Uremia, cetoacidosis, o desequilibrio electrolítico.
9. Trastorno hematológico:
  - a. Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o bien
  - b. Leucopenia: menos de 4.000/mm<sup>3</sup> en dos o en más ocasiones
  - c. Linfopenia: menos de 1.500/mm<sup>3</sup> en dos o más ocasiones, o bien
  - d. Trombocitopenia: menos de 100.000/mm<sup>3</sup> en ausencia de fármacos que produzcan esta alteración.
10. Trastorno inmunitario:
  - a. Preparación de células LE-positivas (Este ítem fue eliminado de los criterios diagnósticos en la revisión realizada en 1992), o bien

- b. Anti-DNA: título anormal de anticuerpos contra DNA nativo, o bien
  - c. Anti-Sm: Presencia de anticuerpos contra antígeno nuclear Sm.
  - d. Hallazgo positivo de Anticuerpos antifosfolipídicos (AFL) basado en:
    - 11. Nivel sérico anormal de anticuerpos anticardiolopina IgG o IgM,
    - 12. Resultado positivo para anticoagulante lúpico utilizando un método estándar, o
    - 13. Falso positivo en pruebas serológicas de sífilis (VDRL), que persiste por lo menos durante 6 meses y se confirma por pruebas de *Treponema pallidum* o prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente (FTA-Abs).
    - 14. 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.
- 

Hochberg MC. Arthritis Rheum 1977;40:1725

#### **1.5.8 CRITERIOS DE *THE SYSTEMIC LUPUS INTERNATIONAL COLLABORATING CLINICS CLASIFICATION SYSTEM – CLINICAL AND IMMUNOLOGIC CRITERIA (SLICC)***

Fueron desarrollados en el 2012, con el fin de mejorar la sensibilidad y especificidad de los criterios del Colegio Americano de Reumatología al incluir los criterios inmunológicos. Incluye 17 criterios, de los cuáles para clasificar a un paciente en LES, debe cumplir con al menos 4 criterios y uno de ellos debe ser inmunológico, logrando una sensibilidad del 97% vs. 83% de los criterios del Colegio Americano de Reumatología, aunque con menor especificidad; 84% para SLICC vs. 96% del Colegio Americano de Reumatología<sup>19</sup>.

**Cuadro 3. Criterios de Clasificación SLICC, 2012.**

<b>Criterios Clínicos</b>	<b>Criterios Inmunológicos</b>
1. Lupus Cutáneo Agudo o Subagudo	1. ANA
2. Lupus Cutáneo Crónico	2. Anti- DNA
3. Ulceras orales (paladar, bucal, lengua) o nasales	3. Anti- Sm
4. Alopecia no cicatrizal	4. Antifosfolípidos
5. Sinovitis $\geq 2$ o más articulaciones	5. Hipocomplementemia (C3, C4 y CH50)
6. Serositis: pleuritis o pericarditis ( $\geq 1$ día)	6. Coombs directo (+) en ausencia de anemia hemolítica
7. Renal: ratio Proteína/creatinina o proteinuria de 24 hs $\geq 500$ mg o presencia de cilindros hemáticos	
8. Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple, mielitis, neuropatía central o periférica, síndrome orgánico cerebral.	
9. Anemia hemolítica autoinmune	
10. Leucopenia $< 4.000$ ó linfopenia $< 1.000$ ; $\geq 1$ vez	
11. Trombocitopenia $< 100.000$ $\geq 1$ vez	

**Se clasifica a un paciente como portador de LES si:**

- Nefritis lúpica comprobada por biopsia + ANA o Anti-DNA (+)
- Reúne  $\geq 4$  criterios: incluyendo por lo menos 1 criterio clínico y 1 criterio inmunológico

### **1.5.9 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LUPUS DISCOIDE: RESULTADOS DE UN EJERCICIO DEL MÉTODO DELPHI (2018)<sup>20</sup>.**

El método Delphi, es una técnica de comunicación grupal utilizada para obtener un consenso de un grupo de individuos sobre un tema complejo. Consiste en la aplicación de una serie de cuestionarios a un grupo de expertos sobre el tema, de manera anónima, el primer cuestionario tiene la finalidad de calcular la media y las cuartiles de las respuestas obtenidas,

para posteriormente, realizar otro cuestionario donde se les informe a todos los participantes los resultados del cuestionario anterior, permitiéndoles que al observar los resultados, mantengan o modifiquen sus respuestas. El mismo proceso se repite hasta lograr reducir la dispersión de las respuestas y llegar a un consenso<sup>21</sup>.

Elman y colaboradores realizaron un ejercicio Delphi de dos rondas incluyendo 86 expertos (dermatólogos, dermatopatólogos y reumatólogos), para llegar a un consenso y crear los criterios de clasificación para LED, con el fin de utilizarlos con fines de investigación y así crear cohortes uniformes. Los resultados del ejercicio permitieron establecer los 12 potenciales criterios de clasificación para LED en tres grupos: Topografía, morfología e histopatología (cuadro 4) . Los autores concluyen que esta ha sido la primera fase del proyecto, aún deberán realizar estudios con grupos de pacientes para determinar que combinaciones y número de criterios permitirán clasificar correctamente a un paciente con LED, especialmente al distinguirlo de las enfermedades que plantean un diagnóstico diferencial<sup>20</sup>.

Cuadro 4.  
**Potenciales criterios de clasificación para LEC (Elman y colaboradores 2018)**

- a) Morfología:
  - Eritema o eritema violáceo
  - Cicatriz atrófica
  - Discromía
  - Hiperqueratosis folicular o *“plugging”*
  - Alopecia cicatrizal
- b) Histopatología:
  - Dermatitis de interfase
  - Infiltrado linfocitario perivascular o perianexial
  - Tapones córneos
  - Depósito de mucina
  - Engrosamiento de la membrana basal
- c) Topografía:
  - Cabeza y cuello
  - Afección de la concha auricular

### 1.5.10 CLINIMETRÍA DE LEC

#### REVISED CUTANEOUS LUPUS ERYTHEMATOSUS DISEASE AREA AND SEVERITY INDEX (CLASI)

En el 2005, Albrecht y colaboradores desarrollaron el índice CLASI, un instrumento de medición para las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso. Consiste en dos puntuaciones: La primera mide la actividad y la segunda el daño.

La actividad se mide incluyendo:

1. Eritema
2. Escama
3. Pérdida de pelo
4. Alopecia no cicatrizal

El daño se mide incluyendo:



1. Discromía
2. Atrofia o cicatriz
3. Alopecia cicatrizal

Cuando la discromía lleva más de 12 meses después de que existieron lesiones activas, se calcula al doble la puntuación de discromía, considerando que después de ese tiempo, serán permanentes.

La escala consiste en una tabla en la que las columnas representan las características descritas anteriormente, utilizando puntuaciones distintas dependiendo del grado y las filas la topografía de las lesiones. Un punto importante a considerar es la distinción que hace CLASI entre actividad y daño. Una alternativa es la suma de los dos resultados en una puntuación total sin embargo, esto disminuiría de la precisión del instrumento, ya que en las formas cicatrizales de lupus (la mayoría), disminuiría la actividad y se haría evidente el daño, manteniendo puntuaciones muy estables entre la medición basal a la final, aún con mejoría clínica, por lo que se sugiere mantener las puntuaciones por separado<sup>22</sup>.

La escala de CLASI es la más citada y utilizada para lupus cutáneo<sup>23</sup>. En el 2009, Posligua realizó la traducción y adaptación al español del CLASI permitiendo su aplicación para investigación en población mexicana<sup>24</sup>.

Klein sugiere dividir los resultados de CLASI por rangos en leve, moderada y grave, con el fin de facilitar su aplicación en ensayos clínicos y medir respuesta

al tratamiento por disminución de 3 ó 4 puntos de la puntuación basal con la final.. Se realizó un estudio ROC en el que se comprobó que una disminución de 4 puntos permite una correcta clasificación en un 76% de los pacientes y la disminución del 20% en la escala, en un 67% de los pacientes. Los rangos propuestos son 0-9 para leve, 10-20 para moderada y 21-70 para grave<sup>25</sup>.

## **2.5.5 TRATAMIENTO DE LUPUS DISCOIDE**

### **1. MEDIDAS PREVENTIVAS**

#### **a) FOTOPROTECCIÓN**

La fotoprotección reduce la lesiones inducidas por radiación ultravioleta en un 96%<sup>26</sup>.Kuhn y colaboradores, realizaron pruebas con tres fotoprotectores en pacientes con lupus cutáneo. Observaron que un filtro solar de espectro UVA y UVB puede proteger a pacientes con fotosensibilidad del desarrollo de lesiones<sup>27</sup>.Se ha observado también disminución en la inflamación mediada por interferón en la biopsia de pacientes que utilizan fotoprotección<sup>28</sup>.

#### **b) SUSPENDER TABAQUISMO**

Jewell y colaboradores observaron una diferencia significativa en la respuesta al tratamiento con antimaláricos entre paciente fumadores (40%) y no fumadores (90%)<sup>29</sup>.

### **2. TRATAMIENTO TÓPICO**

### **a) CORTICOESTEROIDES**

Se prefieren de alta potencia, en la revisión sistemática realizada por Cochrane sobre el tratamiento de lupus discoide, únicamente existe un estudio que cumplió los requisitos de inclusión, en el cuál se comparó Fluocinolona crema al 0.5% versus Hidrocortisona crema 1%, encontrando una diferencia del 17% de resolución de lesiones a las 6 semanas de tratamiento en el grupo de fluocinolona respecto al grupo tratado con hidrocortisona<sup>23,30</sup>. A pesar del riesgo de los efectos secundarios al utilizar esteroides de alta potencia, se prefieren por la disminución de las cicatrices, además los autores recomiendan su uso consecutivo por 2 semanas con periodos de descanso para disminuir el riesgo<sup>31</sup>.

### **b) INHIBIDORES DE CALCINEURINA**

Son una alternativa a los corticoesteroides tópicos. Existen en forma de tacrolimus ungüento al 0.03% y 0.1% y pimecrolimus crema o ungüento al 1%. Tzung y colaboradores demostraron en un ensayo clínico controlado doble ciego que el tacrolimus ungüento al 0.1% fue igual de eficaz que el ungüento de propionato de clobetasol al 0.05%, con 61% más de telangiectasias a la tercer semana en el grupo del clobetasol<sup>32</sup>. Barikbin y colaboradores compararon crema de pimecrolimus al 1% dos veces al día versus valerato de betametasona al 0.1% (mediana potencia) dos veces al día durante 8 semanas en

pacientes con lupus discoide. No encontraron diferencias en la eficacia ni en los efectos adversos entre ambos fármacos<sup>33</sup>.

### **3. TRATAMIENTO SISTÉMICO**

#### **a) ANTIMALÁRICOS (Hidroxicloroquina, cloroquina y quinacrina).**

Pueden inhibir la activación intracelular de los TLR 3, 7 y 9. Así como antagonismo de las prostaglandinas secundario a la inhibición de la fosfolipasa A2. La hidroxicloroquina es la más utilizada por ser la más tolerable. La dosis recomendada es de 200 mg/día. La dosis máxima es de 5 mg/kg para no aumentar el riesgo de retinopatía. Como monoterapia o combinada, ha demostrado una mejoría arriba del 75-85%. La mayoría de la respuesta se observa a partir de las 4 a 8 semanas. Puede ser combinada con quinacrina en caso de falta de respuesta al tratamiento<sup>34,35</sup>. La frecuencia de toxicidad retiniana con antipalúdicos es del 13,1% con tendencia a un mayor riesgo en los pacientes en tratamiento con cloroquina que con hidroxicloroquina<sup>36</sup>. Toler propone una hipótesis del mecanismo de daño a la retina de los antipalúdicos y otros fármacos vinculado al estrés oxidativo<sup>37</sup>. Las nuevas guías de oftalmología del Reino Unido recomiendan que todo paciente en el cual se planea tratar por más de 5 años con hidroxicloroquina o más de 1 año con cloroquina, reciba una evaluación basal estructural y funcional de la retina, 6 meses antes de

iniciar el tratamiento. Las revisiones deben ser anuales durante el tratamiento con cloroquina y en caso de factores de riesgo con hidroxicloroquina<sup>38</sup>. Las contraindicaciones del uso de antipalúdicos son retinopatía previa, enfermedades hematológicas y miastenia gravis<sup>39</sup>.

## **CORTICOESTEROIDES**

Generalmente no están indicados por su limitada eficacia y numerosos efectos adversos cuando se utilizan de manera prolongada<sup>40</sup>.

### **b) INMUNOSUPRESORES e INMUNOMODULADORES**

Indicados para un paciente refractario al tratamiento previamente descrito.

El metotrexato puede usarse en una dosis de 7.5 a 25 mg semanal vía oral o subcutánea, existen pocos ensayos clínicos. Un estudio retrospectivo demostró una mejoría del 98% en pacientes previamente refractarios al tratamiento con antipalúdicos<sup>41</sup>. Respecto a la dapsona existen pocos estudios, en una serie de casos de 55 pacientes se observó una mejoría 55%<sup>42</sup>. La talidomida ha demostrado mejoría en el 94% de los pacientes tratados, con un tiempo de respuesta rápido (2 semanas), pero con un 87% de recaídas, por lo que su uso está limitado a funcionar como terapia puente<sup>43</sup>. El mofetil micofenolato solo ha mostrado su eficacia en lupus discoide cuando se utiliza como terapia adyuvante. En un estudio de 24 pacientes, se utilizó combinado con otros tratamientos. La dosis final fue

de 2750 mg. Todos los pacientes tuvieron respuesta completa a los 16.5 meses<sup>44</sup>. La acitretina a dosis de 50 mg, ha demostrado ser un buen fármaco que como monoterapia ha logrado reducir el eritema, la escama y la infiltración, sin embargo un paciente tuvo que suspender el tratamiento debido a los efectos adversos<sup>45</sup>. En otro estudio se comparó acitretina 50 mg con 400 mg de hidroxicloroquina, ambos con la misma eficacia, pero con menores efectos adversos en el grupo de la hidroxicloroquina<sup>46</sup>.

### **c) AGENTES BIOLÓGICOS**

Hasta el momento se han realizado estudios de LEC con rituximab, ustekinumab, sirukumab y belimumab, sin embargo hacen falta más estudios para determinar su eficacia.

### **d) OTROS**

#### **RADICALES LIBRES Y ANTIOXIDANTES**

En años recientes se ha mostrado gran interés en la participación de los radicales libres de oxígeno (RLO) en procesos biológicos y en la etiopatogenia de enfermedades que afectan diversos órganos y sistemas. Se sabe que ocasionan daños importantes sobre las moléculas con las que reaccionan, especialmente cuando se trata de proteínas, lípidos estructurales o enzimas indispensables para la homeostasis celular o

cuando atacan ácidos nucleicos. La formación de RLO es un fenómeno fisiológico que se produce en forma constante durante los procesos oxidativos metabólicos y respiratorios, especialmente en las mitocondrias y el sistema microsomal. Existen mecanismos neutralizadores de los RLO, por lo que mientras exista un perfecto equilibrio entre su producción y neutralización, la homeostasis celular se mantiene. Cuando este equilibrio se rompe a favor de un exceso de formación de RLO, entra en una dinámica difícil de predecir y de evaluar sus consecuencias<sup>47</sup>.

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por desviar la activación de la inmunidad innata y adaptativa. Los autoanticuerpos son marcadores de la activación de células B en la inmunidad adaptativa. Algunos son de ayuda diagnóstica y muy específicos, como los anticuerpos antinucleares (ANA) y el antiDNA de doble cadena (anti DNA ds) para el lupus eritematoso sistémico (LES). La inflamación y el aumento de estrés oxidativo son reconocidos en casi todos los pacientes con enfermedades autoinmunes. El efecto del estrés oxidativo puede conducir a la apoptosis celular y aún más la presentación de antígenos y formación de autoanticuerpos<sup>48</sup>.

La peroxidación lipídica de las membranas de eritrocitos por los radicales libres de oxígeno tóxicos juega un papel importante en la hemólisis de los glóbulos rojos, que es común en el LES. Un aumento de la sensibilidad de los glóbulos rojos (GR) al daño oxidativo es un índice de deficiencia de antioxidantes. Se realizó un estudio donde se evaluaron los cambios en

la actividad de tres enzimas antioxidantes, incluyendo la superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa en los glóbulos rojos y los niveles de glutatión en suero de pacientes con LES. Este estudio tuvo como objetivo determinar la relación entre los niveles de enzimas y anticuerpos antioxidantes y severidad de LES. Encontrando que la superóxido dismutasa de los eritrocitos es significativamente menor en pacientes con LES. Entre los autoanticuerpos como el anti-Sm están significativamente correlacionados con los niveles de glutatión en suero. El papel de la superóxido dismutasa (SOD) en glóbulos rojos en una de las 3 formas de SOD humana, debido la gran cantidad de glóbulos rojos en la sangre, se considera una fuente importante de antioxidantes, por lo que su función es acelerar la dismutación producida durante los procesos oxidativos de energía de los radicales superóxido ( $O_2^-$ ) a peróxido de hidrógeno y oxígeno molecular. La glutatión peroxidasa es un grupo de enzimas que convierten los hidroperóxidos lipídicos a los alcoholes y peróxido de hidrógeno en agua y protegen al organismo contra el daño oxidativo. El glutatión es también un antioxidante y la concentración del estado reducido del glutatión como un indicador de la capacidad antioxidante. El LES puede tener afectación a nivel de piel, articulaciones, hematológica, renal, pulmonar y enfermedades neurológicas. Además, el curso de la enfermedad es muy variable entre los pacientes, con ciertas manifestaciones más comunes que otros y el impacto global sobre la calidad de vida depende de las circunstancias individuales del paciente<sup>49</sup>.



El SOD constituye parte de la línea frontal de defensa antioxidante del organismo ayudando a mantener el equilibrio fisiológico oxidante-antioxidante; sin embargo este equilibrio podría ser alterado por diversos factores que incluyen el envejecimiento, el tabaquismo, la contaminación, la exposición a la luz solar, el ejercicio de alta intensidad, las infecciones y la subsecuente respuesta inmunológica. El cuerpo cursa con estrés oxidativo debido a este tipo de condiciones, que se han relacionado con el aumento en el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas. La neutralización de la especies reactivas de oxígeno asociadas con el estrés oxidativo tiene muchas implicaciones importante de salud, con potenciales beneficios para mejorar la recuperación después del ejercicio extenuante, la reducción de la inflamación de la piel durante la exposición a la luz solar, la mejora en la salud cardiaca y complicaciones derivadas de la diabetes. La introducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) es un proceso normal en los organismos que respiran oxígeno. En condiciones fisiológicas normales, existe un equilibrio entre estas especies y las defensas antioxidantes del cuerpo; sin embargo ciertas condiciones como el tabaquismo, la contaminación, la exposición a la luz solar el metabolismo de los azúcares relacionado con el ejercicio de alta intensidad, la progresión natural de envejecimiento, las infecciones y de la subsecuente respuesta inmune, pueden aumentar la producción de ROS como el ion superóxido ( $O_2^-$ ) y el ion hidroxilo ( $OH^-$ ). Esto altera el equilibrio natural y en última instancia, derivara en estrés oxidativo.

Un antioxidante es una molécula capaz de retardar o prevenir la oxidación de un sustrato oxidable, actuando como donador de electrones (agente reductor) todos los seres vivos que utilizan oxígeno para obtener energía liberan radicales libres o cual es incompatible con la vida a menos que existan mecanismos celulares de defensa que los neutralice. A estas defensas se les denomina “antioxidantes”. Los niveles bajos de los mismos o la inhibición de las enzimas antioxidantes causan estrés oxidativo y pueden dar o matar las células. Los antioxidantes puede clasificarse de acuerdo a donde sean producidos, poseen o no actividad enzimática y de acuerdo a su mecanismo de acción<sup>50</sup>.

Mecanismo por el cual actúan los antioxidantes

1. Interacción directa con especies reactivas
2. Prevención de la formación enzimática de especies reactivas
3. Prevención de la formación de especies reactivas dependiente de metales
4. Activación o inducción de la actividad de enzimas antioxidantes

La superóxido dismutasa es una enzima antioxidante, naturalmente presente en todos los organismos aeróbicos, incluyendo mamíferos y plantas, y en algunas bacterias anaeróbicas. SOD existe en diferente isoformas en la naturaleza las cuales tienen funciones similares; sin embargo presentan diferencias estructurales, en los requerimientos de metales cofactores y de la compartimentalización celular. Las SOD constituyen una familia de metaloenzimas que se clasifican en cuatro

grupos de acuerdo con el metal con el que se une de cofactor: FeSOD, MnSOD, CuZnSOD y NiSOD, esta última descrita recientemente en *Streptomyces*.

La SOD está definida como la primera línea de defensa antioxidante del cuerpo, conocida como antioxidante primario. Como enzima, exhibe alta actividad catalítica y ella misma se renueva constantemente. Este modo de acción es radicalmente diferente de los llamados antioxidantes secundarios, los cuales son agotados rápidamente sin la posibilidad de renovarse. Con el paso de los años la producción de SOD tiende a decrecer, mientras que la producción de radicales libres se incrementa. Las proteínas que conforman al grupo de las SOD son proteínas con formas muy específicas que son las que determinan la función de la enzima. Cuando estas son expuestas al pH ácido del estómago y a enzimas digestivas tras la deglución, las SOD pierden su forma específica, y por consiguiente su funcionalidad. Por esta razón en el pasado fue difícil producir un suplemento oral activo con base en SOD. En la actualidad con la tecnología se ha protegido a esta enzima antioxidante con una cubierta vegetal de prolamina (gliadina de trigo) que no solo previene la digestión estomacal, sino también promueve la liberación de las moléculas bioactivas en la mucosa del intestino delgado<sup>51</sup>.

La piel es un tejido altamente metabólico y el área de superficie más grande en el cuerpo. Sirve como capa protectora para los órganos internos el tejido de la piel se opone a diversas amenazas perjudiciales

procedentes del entorno exterior la propia piel y diversas fuentes endógenas. La exposición de la piel a estos agentes pro-oxidantes endógenos y ambientales conduce a la generación nociva de especies reactivas al oxígeno (ROS), que provocan daño a las proteínas, lípidos y ADN. La evidencia indica que una gran cantidad de trastornos de la piel son causados principalmente por el estrés oxidativo.

Grandes cantidades de ROS inducen una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por el reclutamiento de numerosas células inflamatorias. La liberación de mediadores pro inflamatorios conduce a la promoción de la producción de ROS y a la activación de las vías redox-sensibles. Estas vías moleculares impulsadas por ROS juegan un papel importante en diversas alteraciones de la piel. Esto confirma la estrecha relación entre el estrés oxidativo y la inflamación.

Por otra parte, la piel es un importante objetivo para agresión tóxica por un amplio espectro de agentes físicos (radiación ultravioleta) y químicos (xenobioticos) capaces de liberar radicales libres, alterando así la estructura y función de la piel. Los ROS y los Radicales libres han sido asociados en numerosas enfermedades y trastornos.

La piel debido a su ubicación, está expuesta a innumerables amenazas ambientales. La disfunción de la piel podría causar lesiones a los tejidos más profundos y activar una respuesta inflamatoria aguda. Por lo tanto, se ha propuesto que los depuradores y antioxidantes radicales libres son

agentes protectores o terapéuticos contra lesiones mediadas por los ROS<sup>52</sup>.

El superóxido dismutasa tiene una alta capacidad para eliminar los radicales libres, una de las principales causas de los trastornos de la piel. Debido a su potente potencial antioxidante, muestra sólidas propiedades antiinflamatorias a través de la inhibición de los factores de expresión de transcripción sensibles a ROS. Estos efectos pueden deberse a su capacidad para inhibir intermediarios proinflamatorios que posteriormente dañan la homeostasis de la piel y aceleran su deterioro.

Específicamente SOD tiene una acción antifibrotica al reducir la acumulación de colágeno en la dermis de la piel irradiada y al reactivar las funciones celulares en los fibroblastos dérmicos y células de la epidermis, como se ha demostrado por los cambios fenotípicos de miofibroblastos. Estos hallazgos sugieren que la suplementación con SOD podría desempeñar un papel eficaz en la curación de heridas cutáneas y acné, que case caracteriza por un proceso de fibrosis. Así mismo se ha demostrado que SOD reduce la celulitis en las mujeres. La evidencia acumulada ha demostrado que la SOD, como un poderoso antioxidante, es una solución útil y natural para trastornos de la piel como daño por rayos UV y en ciertos efectos secundarios debido a los procesos inflamatorios con la cicatrización, fibrosis, psoriasis y vitíligo<sup>53</sup>.

Algunos autores han estudiado el papel de la SOD (EC-SOD o SOD 3) situada en la matriz extracelular y se expresa específicamente en la epidermis y dermis en la inhibición de la inflamación. A diferencia de los otros SOD, SOD 3 tiene un dominio de unión a heparina que interactúa con proteoglicanos de sulfato de heparina en las superficies celulares y en la matriz extracelular. Por lo tanto la escisión de SOD3 después de la exposición a las amenazas exógenas y endógenas significa que la enzima ya no está en posición de protegerse contra los estímulos.

En el estado se inicia una reacción inflamatoria y se añade que los niveles de SOD en la piel fueron alterados en la progresión de la inflamación. SOD 3 puede controlar la respuesta inmune adaptativa mediante la inhibición de la maduración de las células dendríticas. Es probable que SOD pueda controlar las enfermedades inmunes mediadas por células T, incluyendo las enfermedades inflamatorias. Por esta razón, parece que el efecto antiinflamatorio mediado por SOD no es simplemente debido a su acción contra ROS.

Varios estudios han demostrado que la suplementación de SOD podría inducir la expresión de la enzima antioxidante endógena (SOD, la glutatión peroxidasa y catalasa), sin llegar a los órganos diana. La inducción de un sistema de defensa antioxidante endógeno permite de manera natural una disminución en el estrés oxidativo y en la inflamación. Algunos autores han reportado una disminución acelerada con la edad en la actividad de SOD. Esto asociado con la fuerte exposición de la piel a las amenazas exógenas,

podría explicar el efecto benéfico de la administración de suplementos de SOD.

Los mecanismos de defensa antioxidante celular son cruciales para prevención o eliminación de los daños causados por el componente oxidante de la radiación UV. Existen varios reportes sobre los mecanismos de defensa antioxidante de la piel contra la radiación UV, los cuales muestran que una sola exposición a UVB induce un deterioro del sistema de defensa antioxidante epidérmica y una disminución de la actividad del SOD epidérmico. Debido a que la eficacia del sistema antioxidante endógeno disminuye después de una exposición UV, una complementación exógena en antioxidantes incluyendo SOD podría ser una estrategia de protección contra daños oxidativos de la piel. Varios estudios indican un efecto protector de SOD contra el daño cutáneo inducido por UV. Los efectos anti-angiogénicos y antiinflamatorios de SOD pueden ser debidos a la supresión de HIF-1alfa, PKC, y la expresión de NF-kB. Estos resultados ponen de manifiesto las propiedades antiinflamatorias de SOD y confirman su mecanismo de acción contra la expresión de proteínas cinasas sensibles a redox y factores de transcripción. Debido a que ROS juega un papel importante como segundos mensajeros capaces de activar estas vías, SOD es capaz de prevenir el desarrollo y la promoción de la inflamación inducida por UV. Esto resulta de la inhibición de citosinas pro inflamatorias<sup>54</sup>.

Debido a que SOD muestra una potente actividad antiinflamatoria, algunos autores han investigado si se podría prevenir e inhibir el desarrollo de las respuestas inflamatorias como el eritema. La activación de NF-kB conduce a la expresión de enzimas pro inflamatoria como la COX2. Esta enzima es responsable de la formación de importantes mediadores inflamatorios llamados prostaglandinas, incluyendo PGE2, in derivado de ácido graso esencial que media en la respuesta inflamatoria que conduce al eritema. En otro estudio, SOD fue capaz de reducir la producción de PGE2 in vitro. Estos resultados ponen de relieve las propiedades antiinflamatorias de SOD y confirman su mecanismo de acción contra la expresión de proteínas cinasas sensibles a redox y factores de transcripción<sup>55</sup>.

Esto confirma la capacidad de SOD para reducir el daño inducido por radiación UV como el eritema. La capacidad de reducir el eritema es una medida de las capacidades anti irritante que pone de relieve capacidad de captación de radicales libres. Estos estudios muestran que los efectos antioxidantes y antiinflamatorios de SOD podrían ser interesantes contra el daño cutáneo inducido por la luz UV. Estos hallazgos sugieren que SOD podría ser eficaz contra los efectos secundarios dela radiación UV, como el envejecimiento, la foto carcinogénesis y la inmunosupresión.

El superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa trabajan en conjunto entre sí, esto es esencial en la creación de la primera línea de defensa en el sistema natural del organismo dela enzima antioxidante, el



anión superóxido es el punto de partida de las reacción en cascada en la producción de radicales libres. SOD fue denominada como la “enzima de la vida” a partir de su descubrimiento en 1968.

El superóxido dismutasa es el primera antioxidante movilizado por la células y utilizado como mecanismo de defensa contra el estrés oxidativo, La enzima reacciona con el Ion superóxido y la convierte en peróxido de hidrogeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Posteriormente esto es catabolizado por la catalasa y la glutatión peroxidasa para producir oxigeno molecular (O<sub>2</sub>) y agua (H<sub>2</sub>O)<sup>55</sup>.

Estas enzimas antioxidantes tienen una clara ventaja sobre otros antioxidantes consumidos en la dieta o en suplementos nutricionales como vitaminas A, C, E, carotenoides y tioles. Estas enzimas son catalizadores biológicos, reduciendo muchas veces y con mayor rapidez especies reactivas de oxigeno sin ser consumidos por sí mismo. Al reaccionar al inicio del proceso las enzimas evitan la posterior aparición de moléculas biológicas oxidadas<sup>56</sup>.

Al igual que otros mecanismo de protección del organismo, la producción de SOD disminuye con la edad, dejándolo progresivamente susceptible a daño oxidativo. Un grupo de destacados investigadores de Francia a finales de la década 1990 desarrollo y patento un extracto basado en el

melón, con la capacidad específica de “encender” genes que codifican para la SOD y otras dos enzimas antioxidantes. Se ha demostrado que con solo 250mg de este producto encapsulado se regula a la alta de manera significativa estas enzimas. Diversos estudios clínicos han confirmado su eficacia clínica. A pesar de que el melón posee un bajo valor de capacidad de absorbanza de radicales de oxígeno u ORAC por sus iniciales en inglés (Oxygen Radical Absorbance Capacity), literalmente puede neutralizar millones de radicales libres por minuto, en comparación con otros alimentos con altos valores de ORAC, los cuales pueden neutralizar solo un radical libre por grupo fenol<sup>57</sup>.

La administración oral de SOD y otras enzimas antioxidantes contenidas en diversos extractos de plantas resulta ineficaz en condiciones normales. Durante el trayecto a través de la vía gastrointestinal la enzima se desactiva, haciéndola ineficaz como antioxidante: sin embargo los estudios han demostrado que cuando se combina el SOD con un biopolímero gliadina de trigo, este sistema protege temporalmente la SOD durante su trayecto en el tracto gastrointestinal. Una explicación de esta eficiencia presentada por Clemente et, al, mostro que la gliadina aumenta la permeabilidad del intestino mediante la promoción de la liberación de un *zonulina*, permitiendo así que la macromolécula SOD sea transportada a través de la barrera intestinal. La combinación del SOD extraído del melón,

combinado con el biopolímero gliadina del trigo mejora de manera significativa la liberación retardada de SOD<sup>58</sup>.

SODIMEL se estudió en un ensayo utilizando estrés oxidativo inducido, con el fin de demostrar su eficacia en seres humanos. Se realizó un ensayo doble ciego aleatorizado comparado con placebo, en este estudio participaron 20 hombres de 31 años de edad en promedio, para recibir una dosis diaria de 1000 UI de SOD o placebo durante 14 días antes de la exposición al oxígeno hiperbárico durante 60 minutos. El daño al ADN derivado de la exposición al oxígeno hiperbárico fue medido mediante la técnica de ensayo cometa. Se encontró que los resultados de ADN estaban significativamente incrementados en el grupo placebo mientras que no se observaron cambios significativos en el grupo de SOD suplementado. Por otra parte los niveles de F2 isoprostanos, que son marcadores bien aceptados para el estrés oxidativo habían aumentado significativamente en el grupo placebo. No se observaron aumentos significativos en el grupo suplementado con SOD lo cual indica beneficios protectores significativos<sup>59</sup>.

Las mediciones de calidad de vida mejoraron significativamente en los pacientes, en especial en rubros de salud en general, actividades diarias, cansancio y niveles de energía. Estos tipos de progresión fueron apoyados por las mejorías en las evaluaciones del estado funcional. Otros estudio

realizado un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego realizado por Mac-Mary et al, indica que la suplementación con SODIMEL redujo el enrojecimiento de la piel cuando los voluntarios sanos de piel clara fueron expuestos a la radiación UV. Los 50 sujetos fueron aleatorizados para recibir una dosis diario de SODIMEL 500mg o placebo durante el periodo de cuatro semanas. Los sujetos fueron expuestos a radiación UV, con el fin de inducir quemaduras solares en sus antebrazos anteriores y para mostrar la susceptibilidad de las quemaduras solares en los participantes, definida como la dosis mínima eritematosa y una mediación del enrojecimiento resultante. Se encontró que la suplementario con SODIMEL resulto en un aumento en la exposición mínima a los rayos UV necesaria para producir una quemadura en la piel en las personas con piel clara (Fenotipo II) en comparación con placebo. El enrojecimiento inducido también disminuyo con mayor rapidez en el grupo suplementado con SODIMEL durante el periodo de 4 semanas. Estos resultados confirmaron la eficacia de la combinación SOD-gliadina contra las consecuencias del estrés oxidativo producido por la exposición a la radiación UV.(59) Se debe utilizar en mayores de 12 años y no debe ser utilizado por mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Debido a la presencia de la proteína de la planta del trigo, este producto no puede ser utilizado por personas alérgicas al gluten. También puede ser utilizado para disminuir los efectos nocivos de los radicales libres en pacientes con enfermedades cardiovasculares, enfermedades gastrointestinales, enfermedades

cutáneas, disminución del estado inmunológico o para mejorar la calidad de vida. Se recomienda 2 cápsulas de SODIMEL® al día, a personas con peso mayor a 51 kg y 1 cápsula de SODIMEL® al día, a personas con peso igual o menor de 50 kg, preferiblemente en el desayuno. De acuerdo a lo anteriormente expuesto, es factible que la terapia antioxidante disminuya el estrés oxidativo de las lesiones cutáneas de los pacientes con Lupus Eritematoso Cutáneo mediante el aporte de antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Lupus Eritematoso Cutáneo (LEC) es una enfermedad dermatológica crónica que puede conducir a la cicatrización, pérdida de cabello e hiperpigmentación en la piel. Tiene un curso prolongado y puede tener un efecto considerable en la calidad de vida. En años recientes se ha mostrado gran interés en la participación de los radicales libres de oxígeno (RLO) en procesos biológicos y en la etiopatogenia de enfermedades que afectan diversos órganos y sistemas. La inflamación y el aumento de estrés oxidativo son reconocidos en casi todos los pacientes con enfermedades autoinmunes. El efecto del estrés oxidativo puede conducir a la apoptosis celular y aún más la presentación de antígenos y formación de autoanticuerpos.

La superóxido dismutasa constituye parte de la línea frontal de defensa antioxidante del organismo ayudando a mantener el equilibrio fisiológico

oxidante-antioxidante; sin embargo este equilibrio podría ser alterado por diversos factores que incluyen el envejecimiento, el tabaquismo, la contaminación, la exposición a la luz solar, el ejercicio de alta intensidad, las infecciones y la subsecuente respuesta inmunológica.

La piel es un tejido altamente metabólico y el área de superficie más grande en el cuerpo. La exposición de la piel a estos agentes pro-oxidantes endógenos y ambientales conduce a la generación nociva de especies reactivas al oxígeno (ROS), que provocan daño a las proteínas, lípidos y ADN. La evidencia indica que una gran cantidad de trastornos de la piel son causados principalmente por el estrés oxidativo. Grandes cantidades de ROS inducen una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por el reclutamiento de numerosas células inflamatorias. La liberación de mediadores pro inflamatorios conduce a la promoción de la producción de ROS y a la activación de las vías redox-sensibles. Estas vías moleculares impulsadas por ROS juegan un papel importante en diversas alteraciones de la piel. Esto confirma la estrecha relación entre el estrés oxidativo y la inflamación. Por lo tanto, se ha propuesto que los depuradores y antioxidantes radicales libres son agentes protectores o terapéuticos contra lesiones mediadas por los ROS.

El superóxido dismutasa tiene una alta capacidad para eliminar los radicales libres, una de las principales causas de los trastornos de la piel. Debido a su potente potencial antioxidante, muestra sólidas propiedades antiinflamatorias a

través de la inhibición de los factores de expresión de transcripción sensibles a ROS. Estos efectos pueden deberse a su capacidad para inhibir intermediarios proinflamatorios que posteriormente dañan la homeostasis de la piel y aceleran su deterioro. Estos hallazgos sugieren que SOD podría ser eficaz contra los efectos secundarios de la radiación UV, como el envejecimiento, la foto carcinogénesis y la inmunosupresión.

En la literatura únicamente se ha estudiado la acción antioxidante en pacientes con otras enfermedades autoinmunes como el vitiligo, por lo que sería de utilidad realizar un estudio en pacientes con LEC y observar clínicamente la mejoría en la actividad de la enfermedad.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la eficacia y seguridad de agregar la superóxido dismutasa (Sodimel) a dosis de 500mg al tratamiento de primera línea (esteroide tópico de alta potencia + Antimalaricos) durante 12 semanas comparado con sólo el tratamiento de primera línea, en adultos con diagnóstico de lupus eritematoso discoide, en términos de disminución en el puntaje del CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index) y tiempo de mejoría?

Como tratamiento convencional se considera:

- Esteroides tópicos constituyen el tratamiento de elección para las lesiones cutáneas en lupus eritematoso discoide (LED), se sugiere emplear esteroide tópico de alta potencia. La elección del corticoesteroide debe considerar el área del cuerpo a aplicar y la actividad de la lesión cutánea, se sugiere emplearlos por tiempo limitado e intermitente.
- Antimaláricos: Con efecto inmunomodulador sin causar inmunosupresión, entre ellos la hidroxicloroquina, con menos riesgo de toxicidad ocular, en dosis de 6.5 mg/kg/día, durante 1 a 3 meses. Como alternativa se tiene la cloroquina de 4 mg por kg por día, para evitar daño ocular hay que realizar revisión oftalmológica periódica.

## **HIPÓTESIS**

Los adultos con diagnóstico de lupus eritematoso discoide en tratamiento de primera línea más la superóxido dismutasa a dosis de 500mg diarios presentarán una disminución del puntaje del CLASI a las 12 semanas, o bien, presentarán disminución del CLASI en menor tiempo, en comparación con los pacientes que sólo reciban el tratamiento de primera línea.

## **JUSTIFICACION**

En dermatología se ha discutido ampliamente el beneficio de los antioxidantes en diferentes dermatosis, pero no existen muchos ensayos clínicos controlados que demuestren su eficacia. En el Lupus Eritematoso Cutáneo por ser una



enfermedad autoinmune, existe gran inflamación y por lo tanto una gran cantidad de radicales libres de oxígeno, que inducen a una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por el reclutamiento de numerosas células inflamatorias. Por lo tanto, se sugiere utilizar Sodimel como agente protector o terapéutico contra lesiones mediadas por los ROS.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la eficacia de agregar la superóxido dismutasa (Sodimel) a dosis de 500mg al día, al tratamiento de primera línea (Esteroides tópicos de alta potencia + Antimaláricos) durante 12 semanas comparado con sólo el tratamiento de primera línea, en adultos con diagnóstico de lupus eritematoso discoide, en términos de disminución mayor en el puntaje del CLASI y en menor tiempo de mejoría.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

Evaluar si ambos grupos de tratamiento son comparables al inicio del estudio en base a sus características sociodemográficas y gravedad de la enfermedad

En ambos grupos de tratamiento:

- Cuantificar el CLASI la semana 0, 4, 8 y 12.
- Evaluar la adherencia al tratamiento tópico y oral
- Evaluar los eventos adversos

## MATERIAL Y METODOS

Se llevó a cabo en la clínica de Enfermedades Colageno-Vasculares del Centro Dermatológico “Dr Ladislao de la Pascua” entre agosto del 2017 a junio del 2018.

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico aleatorizado ciego simple

### VARIABLES

Variable/Categoría	Tipo de variable	Definición operacional	Escala de medición	Calificación
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo que ha vivido una persona	Discreta	Promedio y desviación estándar
Sexo	Cualitativa	Condición orgánica para designar hombre o mujer	Nominal	Porcentajes
Ocupación	Cualitativa	Profesión, carrera técnica u oficio al que se ha dedicado la personas en el transcurso de su vida	Nominal	Porcentajes
Escolaridad	Cualitativa	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente	Ordinal	Porcentajes
Estado civil	Cualitativa	Condición de cada persona en relación con los derechos y obligaciones civiles	Nominal	Porcentajes
Lugar de origen	Cualitativa	Sitio geográfico donde nació el paciente	Nominal	Porcentajes
Lugar de residencia	Cualitativa	Sitio geográfico donde actualmente radica el paciente.	Nominal	Porcentajes
Diagnóstico clínico	Cualitativa	Diagnóstico por medio de la apreciación visual de una dermatosis	Nominal	Porcentajes
Diagnóstico histopatológico	Cualitativa	Diagnóstico microscópico de una dermatosis	Nominal	Porcentajes

Tiempo de evolución	Cuantitativa	Tiempo desde que inició la dermatosis hasta el momento actual	Discreta	Promedio y desviación estándar
Topografía	Cualitativa	Área anatómica que compromete una dermatosis	Nominal	Porcentajes
Eritema	Cualitativa	Manchas rojas dependientes de congestión activa de los vasos sanguíneos	Ordinal	Porcentajes
Escama / Hipertrofia	Cualitativa	Caída en bloque de la capa córnea, separación de fragmentos secos de epidermis	Ordinal	Porcentajes
Afectación de mucosas	Cualitativa	Presencia o ausencia de úlceras en mucosa oral	Nominal	Porcentajes
Alopecia reciente	Cualitativa	Pérdida de pelo en los últimos 30 días	Nominal	Porcentajes
Alopecia no cicatrizal	Cualitativa	Pérdida de pelo sin presencia de cicatriz	Ordinal	Porcentajes
Discromía	Cualitativa	Cambios de coloración de la piel	Nominal	Porcentajes
Cicatriz /Atrofia /Paniculitis	Cualitativa	Reparación de una solución de continuidad mediante la formación de un tejido conectivo fibroso	Ordinal	Porcentajes
Duración de la discromía	Cuantitativa discreta	Duración mayor o menor de doce meses	Discreta	Promedio y desviación estándar
Alopecia cicatrizal	Cualitativa	Reparación de una solución de continuidad mediante la formación de un tejido conectivo fibroso en la piel cabelluda que condicione que no crezca el pelo en dichas áreas	Ordinal	Porcentajes
Actividad de la enfermedad d	Cuantitativa va discreta	Califica la actividad de la enfermedad en leve, moderado o severo	Discreta	Promedio y desviación estándar
Daño de la enfermedad d	Cuantitativa va discreta	Califica las secuelas de la enfermedad en leve, moderado o severo	Discreta	Promedio y desviación estándar

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

50 pacientes por grupo según la fórmula:

$n_c = n_e = \frac{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}{(p_1 - p_2)^2} * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$	$0.6(1 - 0.6) + 0.4 (1-0.4) / (0.6-0.4)$
	$2 (2.487)^2 (0.7921) / 0.2304$
	$2(6.185169) (0.7921) / 0.2304$
Z alfa = 0.05 = 1.96	
Z beta = 80% = 0.84	n= 42 + 15% = 48 pacientes por
P: 0.5	grupo
P1: 0.6	
P2: 0.4	

## POBLACIÓN DE ESTUDIO

- Pacientes con diagnóstico de Lupus Eritematoso Cutaneo variedad discoide, confirmado por biopsia, de reciente diagnostico sin tratamiento previo.
- Criterios de inclusión
  - Diagnóstico clínico e histopatológico de Lupus eritematoso cutáneo
  - Variedad discoide
  - Edad igual o mayor de 18 años
  - Pacientes que acepten por medio de consentimiento informado ser incluidos en el estudio
  - Disponibilidad para acudir a citas de seguimiento
- Criterios de Exclusión
  - Tratamiento previo tópico o sistémico

- Dermatitis colágeno-vasculares: dermatopolimiositis, esclerodermia, enfermedad de Sjogren, enfermedad mixta del tejido conectivo
- Tratamiento con antioxidantes
- Embarazo
- Lactancia
- Alergia al gluten

## FLUJOGRAMA

Se reclutaron pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y que aceptaron participar. Se obtuvo su consentimiento en forma escrita y posteriormente se aleatorizó cada paciente de forma individual por medio de la lista por bloques obtenida en Sealed envelope (<https://sealedenvelope.com/simple-randomiser/v1/lists>).

## VISITA 1

Se realizó historia clínica, solicitud de estudios de laboratorio, toma de fotografías macroscópicas de las lesiones, toma de fotografía de una lesión blanco por dermatoscopia con luz polarizada y no polarizada. Se realizó medición de CLASI y DLQI. Se entregó receta con el tratamiento de acuerdo al grupo del paciente y se entregó bitácora para el registro de las tomas o aplicación de medicamento, así para el registro de efectos adversos. Se citó en 4 semanas.

## VISITA 2

Se realizó toma de fotografías macroscópicas de las lesiones, toma de fotografía de una lesión blanco por dermatoscopia con luz polarizada y no polarizada. Se realizó medición de CLASI. Se entregó receta con el tratamiento de acuerdo al grupo del paciente y se entregó bitácora para el registro de las tomas o aplicación de medicamento, así para el registro de efectos adversos. Se citó en 4 semanas.

## VISITA 3

Se realizó toma de fotografías macroscópicas de las lesiones, toma de fotografía de una lesión blanco por dermatoscopia con luz polarizada y no polarizada. Se realizó medición de CLASI. Se entregó receta con el tratamiento de acuerdo al grupo del paciente y se entregó bitácora para el registro de las tomas o aplicación de medicamento, así para el registro de efectos adversos. Se recabaron estudios de laboratorio. Se citó en 4 semanas.

## VISITA 4

Se realizó toma de fotografías macroscópicas de las lesiones, toma de fotografía de una lesión blanco por dermatoscopia con luz polarizada y no polarizada. Se realizó medición de CLASI y DLQI. Se dio cita para continuar tratamiento en consultorio.

## FORMATOS UTILIZADOS



### DLQI- Lupus cutáneo tratado con antioxidantes

Nombre: \_\_\_\_\_ Número protocolo: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ 1ª Consulta

El objetivo de este cuestionario consiste en determinar cuánto le han afectado sus problemas de piel en su vida DURANTE LOS ULTIMOS 7 DIAS. Señale, por favor, con una "X" un recuadro de cada pregunta.

1.	Durante los últimos 7 días, ¿ha sentido <b>picor, dolor</b> o <b>escozor</b> en la piel?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Durante los últimos 7 días, ¿se ha sentido <b>incómodo/a</b> o <b>cohibido/a</b> debido a sus problemas de piel?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel para hacer la <b>compra</b> u ocuparse de la <b>casa</b> (o del <b>jardín</b> )?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
4.	Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en la elección de la <b>ropa</b> que lleva?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
5.	Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en cualquier actividad <b>social</b> o <b>recreativa</b> ?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación <input type="checkbox"/>
6.	Durante los últimos 7 días, ¿ha tenido dificultades para hacer <b>deporte</b> debido a sus problemas de piel?	Mucho Bastante Un poco	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	



		Nada		Sin relación <input type="checkbox"/>
7.	Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han impedido totalmente trabajar o estudiar?	Sí No	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación "
	Si la respuesta es "No": Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su trabajo o en sus estudios?	Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han ocasionado dificultades con su pareja, amigos íntimos o familiares?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación "
9.	Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su vida sexual?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación "
10.	Durante los últimos 7 días, ¿el tratamiento de su piel le ha ocasionado problemas, por ejemplo ocupándole demasiado tiempo o ensuciando su domicilio?	Mucho Bastante Un poco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sin relación "

<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</b>	<b>Fecha</b>
<b>Título del proyecto de investigación:</b> LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO TRATADO CON ANTIOXIDANTES	
<b>No. Registro CDP:</b>	<b>No. Dictamen CEI:</b>
<b>Investigador principal:</b> Dr. Fermín Jurado Santacruz José María Vértiz 474 Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc C.P. 06780 México, D.F.	
<b>Servicio donde se realizará el estudio:</b> Clínica de enfermedades colágeno- vasculares del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua"	
<b>Iniciales del paciente:</b> _____ <b>Número de escrutinio:</b> _____	
<p><b>Estimado paciente,</b></p> <p>A usted se le está invitando a participar en un proyecto de investigación médica que se está llevando a cabo en la Clínica de Enfermedades colágeno-vasculares del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua", con dirección en José María Vértiz 474, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06780, México, D.F. Lo anterior, debido a su historia clínica ya que tiene <b>LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO</b>. Antes de decidir si acepta participar en el estudio, el investigador principal debe informarle sobre las características del proyecto de investigación y verificar que usted haya comprendido en su totalidad la naturaleza de su participación. Posterior a esta explicación, usted de forma libre y voluntaria podrá tomar una decisión al respecto. En caso de que usted acepte participar en este estudio de investigación, deberá firmar este documento de consentimiento informado, del cual se le entregará una copia.</p> <p>A continuación encontrará la explicación del proyecto de investigación. Si tiene dudas sobre alguna palabra, enunciado o no logra comprender en su totalidad el texto, siéntase con la libertad para preguntar todo lo que quiera con la finalidad de aclarar sus dudas.</p> <p><b>A. Planteamiento del problema y justificación del estudio.</b></p> <p>El Lupus eritematoso cutáneo es una enfermedad dermatológica crónica que puede conducir a la cicatrización, pérdida de cabello e hiperpigmentación en la piel, que tiene un curso prolongado y puede tener un efecto considerable en la calidad de vida. La inflamación y el aumento de estrés oxidativo son reconocidos en casi todos los pacientes con enfermedades autoinmunes. El efecto del estrés oxidativo puede conducir a la muerte celular. El superóxido dismutasa tiene una alta capacidad para eliminar los radicales libres, una de las principales causas de los trastornos de la piel. Debido a su potente potencial antioxidante, muestra sólidas propiedades antiinflamatorias a través de la inhibición de los factores de expresión de transcripción sensibles a ROS. En el Lupus Eritematoso Cutáneo por ser una enfermedad autoinmune, existe gran inflamación y por lo tanto una gran cantidad de radicales libres de oxígeno, que inducen a una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por el reclutamiento de numerosas células inflamatorias. Por lo tanto, se sugiere utilizar Sodimel como agente protector o terapéutico contra lesiones mediadas por los ROS.</p> <p><b>B. Objetivo del estudio.</b></p> <p>Determinar la eficacia de agregar la superóxido dismutasa (Sodimel) a dosis de 500mg al día, al tratamiento de primera línea (Esteroides tópicos + Hidroxicloroquina) durante 12 semanas comparado con sólo el tratamiento de primera línea, en adultos con diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo, en términos de disminución en el puntaje del CLASI mayor a 20%</p> <p>A usted se le está invitando a participar en este estudio titulado "LUPUS ERITEMATOSO CUTANEO TRATADO CON ANTIOXIDANTES" El cual tiene como finalidad determinar la eficacia de agregar la superóxido dismutasa (Sodimel) en el tratamiento convencional del LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE.</p> <p><b>C. Beneficios del estudio</b></p> <p>Todos los pacientes del estudio recibirán el tratamiento de primera línea para el Lupus Eritematoso Discoide, solo que a algunos se le agregará una terapia la cual no es perjudicial para la salud del paciente.</p> <p><b>D. Procedimientos del estudio</b></p> <p>En caso de aceptar participar en el estudio, el investigador principal le realizará preguntas sobre sus antecedentes médicos, específicamente sobre las enfermedades que tiene, los medicamentos que consume diariamente, qué ocasionó la(s) cicatriz(ces) y los tratamientos que ha utilizado previamente. Posteriormente será asignado al azar (como tirar una moneda al aire) a uno de los 2 grupos de tratamiento que son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Grupo 1.</b> Tratamiento convencional de primera línea para lupus Eritematoso Discoide por 12 semanas</li> <li>• <b>Grupo 2.</b> Tratamiento convencional de primera línea para lupus Eritematoso Discoide + Sodimel 500mg cada 12 horas por 12 semanas</li> </ul>	

Independientemente del grupo de tratamiento al que sea asignado, deberá acudir mensualmente a consulta con el investigador principal para valorar la evolución de la enfermedad.

#### **E. Riesgos del estudio**

Si usted acepta participar en el estudio, se le realizarán los siguientes procedimientos:

1. Historia clínica dermatológica, procedimiento de rutina y obligado en cada paciente que solicita consulta en esta institución.
2. Toma de fotografías **ÚNICAMENTE DE LAS LESIONES DE LUPUS ERITEMATOSO DISCOIDE**, cuya finalidad es documentar los cambios producidos en ellas por el tratamiento.

De acuerdo al grupo asignado aleatoriamente y que no depende del investigador principal ni de ningún miembro del equipo de investigación, usted recibirá tratamiento con los siguientes medicamentos:

#### **Grupo 1.**

- **ESTEROIDE TOPICO.** Con este medicamento pueden presentarse los siguientes efectos secundarios: adelgazamiento de la piel, aparición de telangiectasias o "venas", manchas blancas u oscuras, úlceras o costras.
- **HIDROXICLOROQUINA:** dolor de cabeza (cefalea), mareos, pérdida del apetito, malestar estomacal, diarrea, dolor de estómago, vómitos, sarpullido (erupciones en la piel), debilidad muscular, cambio en el estado de ánimo, palpitaciones irregulares, somnolencia (sueño), convulsiones

#### **Grupo 2.**

- **ESTEROIDE TOPICO.** Con este medicamento pueden presentarse los siguientes efectos secundarios: adelgazamiento de la piel, aparición de telangiectasias o "venas", manchas blancas u oscuras, úlceras o costras y En caso de que usted desarrolle algún efecto secundario al uso de cualquiera de los medicamentos, deberá comunicarlo al investigador principal para brindarle la atención médica necesaria.
- **HIDROXICLOROQUINA:** dolor de cabeza (cefalea), mareos, pérdida del apetito, malestar estomacal, diarrea, dolor de estómago, vómitos, sarpullido (erupciones en la piel), debilidad muscular, cambio en el estado de ánimo, palpitaciones irregulares, somnolencia (sueño), convulsiones
- **SODIMEL** (Superóxido dismutasa). con SODIMEL no se han reportado efectos adversos al medicamento.

#### **PROCEDIMIENTOS DURANTE EL ESTUDIO POR VISITA:**

Todos los pacientes deberán acudir a las siguientes visitas:

**a. Visita 1. Día 0.** Valoración basal. Se confirmará que usted tiene Lupus Eritematoso Discoide, verificando la biopsia previamente realizada. Se corroborará que cumpla con todos los criterios y se le solicitará firmar el presente consentimiento. Se le medirán y tomarán fotos de las lesiones a tratar. Se completará la escala CLASI. Se le solicitará llenar algunas encuestas. Se le asignará al azar el tipo de tratamiento a seguir durante las 12 semanas, así como el diario de adherencia al tratamiento.

**b. Visita 2. Semana 4.** Se llevará a cabo la consulta médica, se le medirán y tomarán fotos de las lesiones a tratar, se completará la Escala CLASI. Se hará la revisión del medicamento concomitante. Se evaluarán los eventos adversos. Se le hará entrega de medicamento y diario de adherencia al tratamiento y se contabilizará el medicamento devuelto.

**c. Visita 3. Semana 8.** Se llevará a cabo la consulta médica, se le medirán y tomarán fotos de las lesiones a tratar, se completará la Escala CLASI. Se hará la revisión del medicamento concomitante. Se evaluarán los eventos adversos. Se le hará entrega de medicamento y diario de adherencia al tratamiento y se contabilizará el medicamento devuelto.

**d. Visita 4. Semana 12.** Se llevará a cabo la consulta médica, se le medirán y tomarán fotos de las lesiones a tratar, se completará la Escala CLASI. Se hará la revisión del medicamento concomitante. Se evaluarán los eventos adversos. Se le hará entrega de medicamento y diario de adherencia al tratamiento y se contabilizará el medicamento devuelto.

#### **F. CONFIDENCIALIDAD.**

Toda la información correspondiente a su estado de salud será manejada de forma estrictamente confidencial. Sin embargo, mediante esta carta usted otorga su aceptación por escrito, para que el Patrocinador, miembros del Comité de Ética y las autoridades sanitarias que correspondan (en este caso, la Secretaría de Salud) puedan tener acceso a su expediente médico con el fin de verificar la autenticidad de la información, conocer su evolución clínica, así como evaluar la calidad de los servicios que se le proporcionan.

Eventualmente, los resultados podrán ser utilizados para generar una publicación médica, a juicio de los investigadores y del patrocinador. Todas las personas involucradas están comprometidas a guardar la información de manera confidencial y velar por la seguridad física, moral y psicológica de los participantes voluntarios.

**G. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Con el fin de garantizar la seguridad de los participantes en el estudio, se realizará bajo las recomendaciones de la Asociación Médica Mundial (conforme a la declaración de Helsinki 1964, así como las actualizaciones de Edimburgo 2000, Washington 2002 y la última modificación de Tokio 2004) y en apego a la Ley General de Salud. Además los procedimientos de este estudio han sido revisados y aprobados por el Comité Ética en Investigación del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”. Cualquier duda sobre el estudio usted puede contactar directamente al Presidente del Comité la Dra. Blanca María de Lourdes Alonzo Romero Pareyón al tel. 55 38 70 33 en horario de 8 a 14 hrs, de lunes a viernes. O bien a la Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez al tel. 55 38 70 33, 55 32 56 38 o al teléfono celular 044 55 1864 5848.

**H. Declaraciones**

1. Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria
2. En caso de que usted decida NO participar en el estudio, la atención médica que recibe en esta institución seguirá siendo la misma y no habrá represalias ni consecuencias negativas para usted.
3. Usted es libre de retirarse de este estudio de investigación médica en el momento que usted lo desee, pudiendo informar o no los motivos de su decisión al investigador principal. La decisión de retirarse del estudio será respetada y en ningún momento se le solicitará que recapacite.
4. No recibirá pago o beneficios económicos por su participación en el estudio.
5. Derivado de su participación en este estudio, usted no deberá realizar ningún pago adicional por la atención médica ni tendrá que hacer gastos adicionales a los que en este momento realiza.
6. Durante todo el estudio, usted tiene el derecho de solicitar información sobre el mismo, al investigador principal
7. Toda la información que usted le brinde al investigador, así como su identidad, será tratada con CONFIDENCIALIDAD.
8. Las fotografías de sus cicatrices son CONFIDENCIALES y serán resguardadas por el investigador principal.
9. Usted autoriza que las fotografías se utilicen para difundir los resultados de esta investigación en revistas científicas, protegiendo siempre su identidad.

Finalmente,

He leído la información que me han proporcionado sobre este estudio de investigación, mis dudas han sido aclaradas satisfactoriamente y he comprendido el objetivo, los beneficios y los riesgos de participar en el estudio. También he sido informado y entiendo que los resultados de la investigación serán publicados y difundidos con fines científicos, pero que bajo ninguna circunstancia será revelada mi identidad como participante del mismo. Y que recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado. Por lo que,

**ACEPTO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

<b>Nombre y firma del paciente</b>	<b>Fecha</b>
<b>Nombre y firma del testigo 1</b>	<b>Fecha</b>
<b>Dirección completa</b>	<b>Parentesco con el paciente</b>

<hr/> <p style="text-align: center;"><b>Nombre y firma del testigo 2</b></p>	<hr/> <p style="text-align: center;"><b>Fecha</b></p>
<hr/> <p style="text-align: center;"><b>Dirección completa</b></p>	<hr/> <p style="text-align: center;"><b>Parentesco con el paciente</b></p>
<p><b>DECLARACIÓN DEL INVESTIGADOR</b></p> <p>El paciente ha recibido información sobre la naturaleza, objetivos, beneficios y riesgos que implica su participación en este estudio de investigación. Que he contestado, en la medida de lo posible, todas las preguntas del paciente sobre el estudio. He comprobado que el paciente ha comprendido los riesgos que implica participar en este estudio. Acepto que he leído y conozco la normatividad vigente nacional e internacional para realizar investigación en seres humanos; así como las buenas prácticas clínicas para la conducción de los mismos y que me apegaré a ellas. Declaro que la firma del presente documento fue después de haber aclarado todas las dudas del paciente.</p>	
<hr/> <p style="text-align: center;"><b>Nombre y firma del investigador principal</b></p>	<hr/> <p style="text-align: center;"><b>Fecha</b></p>

## **PROGRAMA ESTADÍSTICO**

Se realizó la base de datos en el programa SPSS Statistics 19.

## **RIESGO ÉTICO**

Investigación con riesgo mayor al mínimo.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó el análisis descriptivo de las variables, utilizando frecuencia para las variables cualitativas y mediana para las cuantitativas. Se calcularon los porcentajes de dichas frecuencias y en el caso de las variables cuantitativas se calculó también la amplitud intercuartil.

Debido al tamaño reducido de la muestra, se utilizaron pruebas no paramétricas en el análisis estadístico; utilizando U de Mann Whitney para las muestras independientes y prueba de Wilcoxon para las muestras dependientes. Se utilizó el valor de p igual o menor a 0.05 para valorar diferencias estadísticamente significativas.

## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Se incluyeron 18 pacientes con Lupus eritematoso discoide, 15 mujeres (83.3%) y 3 hombres (16.7%). La mediana de la edad fue de 41.15, comprendidos entre 21-73, (IQR 14.5). En cuanto al estado civil 12 de los pacientes eran solteros (66%) y 6 casados (33%). La mediana del tiempo de evolución de las lesiones fue de 10 meses (IQR 11.5). La mayoría de las lesiones fue en región malar [7 (38.9%)] seguido de piel cabelluda [6 (33%)], frente [3 (16.7%)], y por último mentón [2(11.1%)]. En cuanto a la sintomatología, el 100% de los pacientes referían picor, ardor o dolor en las lesiones, de ellos 12 (67%) lo refirieron como poco, 3 (17.5%) como bastante y 3 (17.5%) como mucho. La medición basal de CLASI antes del tratamiento fue de 6.5 con un (IQR 6). La mediana de la actividad del CLASI antes del tratamiento fue de 4.5 (IQR 4), y la mediana del daño por CLASI de 3 (IQR 6). La presencia de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia indirecta positivos (titulación igual o mayor a 1:160) obtuvo una frecuencia del 22%. La mediana de DLQI basal fue 3, con un mínimo de 0 y un máximo de 17 (IQR 4).

Tabla I.

VARIABLE	CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN N=18
GÉNERO	H 15 (83.3%) M 3 (16.7%)
EDAD (AÑOS)	41.15 (21-73) IQR 14.5
ESTADO CIVIL	S 12 (66%), C 6 (33%)
TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES (MESES)	10 (1-48, IQR 11.5)
TOPOGRAFÍA	Malar 7 (38.9%), PC 6 (33%), frente 3 (16.7%), mentón 2 (11.1%)
PRESENCIA DE PICOR, ARDOR O DOLOR EN LAS LESIONES	18 (100%)
ANAS POSITIVOS (MAYOR A 1:160)	2 (22%)
CLASI BASAL	8.07 (2-26) IQR 6
MEDICIÓN DE ACTIVIDAD (CLASI) BASAL	4.5 (2-17) IQR 4
MEDICIÓN DE DAÑO (CLASI) BASAL	3 (0-9) IQR 6
INFILTRACIÓN BASAL	1 (0-5) IQR 2
DLQI BASAL	3 (1-17) IQR 4

H=hombre, M=mujer, S=soltero, C=casado, PC=piel cabelluda, (\*) = Mínimo-máximo, IQR= Amplitud intercuartil.

La aleatorización en ambos grupos fue de la siguiente manera: Tratado con sodimel (10 pacientes) y grupo Control (8 pacientes).



## DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE TRATAMIENTO

En ambos grupos de tratamiento predominaron las mujeres: 80% en el grupo de Sodimel y 87.5% del grupo control. La mediana de la edad en el grupo Sodimel fue de 34, todos entre 21 y 37 años (IQR 12.5) y 47 para el grupo control, en un rango de 34 a 50 años (IQR 3.25). En ambos la mayoría eran solteros 70% en el grupo Sodimel y 62.5% en el grupo control.

El 40% del grupo Sodimel era profesionista, mientras solo el 12.5% del grupo control contaba con alguna profesión. Entre las ocupaciones, el 60% de los del grupo Sodimel eran empleados, 20% estudiantes y 20% amas de casa. En el grupo control 25% eran empleados, 12.5% estudiantes, 37.5% amas de casa y 2% trabajadores independientes. Ninguno con exposición solar laboral.

Se buscó intencionadamente antecedente heredofamiliar de enfermedades autoinmunes, solo se encontró en 1 paciente que pertenece al grupo control.

El consumo de alcohol en el grupo de Sodimel fue del 40% y 37.5% para el grupo control, mientras que el tabaquismo se encontró en el 30% del grupo Sodimel y solo en 12.5% del grupo Control.

La mediana del tiempo de evolución de las lesiones en el grupo Sodimel fue de 10 meses, el tiempo mínimo fue de 1 mes y el máximo de 48 meses (IQR 17.75) y para el grupo control 9 meses, con un mínimo de 1 y un máximo de 48 (IQR 9.5). La topografía más frecuente en el grupo Sodimel fue malar [5(50%)] y en el

grupo control predominó piel cabelluda [3(37.5%)]. Únicamente 2 pacientes tuvieron anticuerpos antinucleares positivos, ambos del grupo Sodimel.

La escala de CLASI basal en el grupo Sodimel obtuvo una mediana de 8.5 (IQR 5) y en el grupo control de 5.5 (IQR 8). La mediana de actividad por CLASI antes del tratamiento fue de 5.5 (IQR 13) en el grupo Sodimel y 3.5 (IQR 7) en el grupo control. La mediana del daño por CLASI antes del tratamiento fue de 2.5 para ambos grupos. La mediana de la escala de DLQI fue 3 en ambos grupos.

La distribución de las variables demográficas de la población fue homogénea, excepto en el género y la edad, siendo mayor la proporción de mujeres en el grupo control ( $p=0.005$ ) y mayor la mediana de la edad en el grupo control ( $p=0.045$ ).

Tabla II.

VARIABLE	GRUPO TRATADO CON SODIMEL N=10 (55%)	GRUPO CONTROL N=8 (45%)	VALOR DE P
GÉNERO	H 2 (20%): M 8 (80%)	H 1 (12.5%) : M 7 (87.5%)	<b>0.005</b>
EDAD (AÑOS)	34 (21-73) IQR 12.75	47 (34-50) IQR 3.25	<b>0.045</b>
ESTADO CIVIL	Solteros 7 (70%), Casados 3 (30%)	Solteros 5 (62.5%), Casados 3 (37.5%)	0.744
TABAQUISMO	3 (30%)	1 (12.5%)	0.388
CONSUMO DE ALCOHOL	4 (40%)	3 (37.5%)	0.916
AHF	0	1 (12.5%)	0.173
ENFERMEDADES AUTOINMUNES			
EXPOSICIÓN SOLAR LABORAL	0	0	-

TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LAS LESIONES (MESES)	10 (1-48) IQR 17.75	9 (1-48), IQR 9.5	0.892
TOPOGRAFÍA	Malar 5 (50%), PC 3 (30%), frente 1 (10%), mentón 1 (10%)	PC 3 (37.5%), malar 2 (25%), frente 2 (25%), mentón 1 (12.5%)	1.00
ANAS POSITIVOS (MAYOR A 1:160)	2 (33%)	0	0.285
CLASI BASAL	8.5 (2-26) IQR 5	5.5 (3-15) IQR 8	0.504
ACTIVIDAD POR CLASI BASAL	5.5 (IQR 13)	3.5 (IQR 7)	0.753
DAÑO POR CLASI BASAL	2.5 (IQR 8)	2.5 (IQR 4)	0.191
INFILTRACIÓN BASAL	1 (0-5) IQR 2	1 (0-2) IQR 2	0.741
DLQI BASAL	3 (1-8), IQR 3	3 (2-17), IQR 6	0.525

H=hombre, M=mujer, S=soltero, C=casado, PC=piel cabelluda, (\*) = Mínimo-máximo, IQR= Amplitud intercuartil

## MEDICIÓN DE CLASI

El grupo tratado con Sodimel tuvo una reducción en la media de CLASI de 6.5 (76%) a las 12 semanas del tratamiento. El grupo control tuvo una reducción en la media de CLASI de 3.5 (63%) a las 12 semanas, ninguno con significancia estadística.

La diferencia entre las mediciones de la escala de CLASI resultó significativa entre la segunda y tercera visita para el grupo Sodimel (p 0.042), no así en el grupo control. No se encontraron diferencias entre las mediciones de las demás

visitas por grupo. La mediana de la diferencia entre la medición basal (visita 1) y final (visita 4) para el grupo Sodimel fue de 2, con un mínimo de 0 y máximo de 24, (IQR 19). En el grupo control la mediana fue de 2.5, con un mínimo de -1 y máximo de 4 (IQR 4). No se encontró diferencia significativa entre la disminución de la escala de CLASI final respecto a la basal entre ambos grupos.

Tabla III.

<b>GRUPO SODIMEL</b>							
<b>PUNTAJE TOTAL CLASI</b>	VISITA 1	VISITA 2	P	VISITA 3	P	VISITA 4	P
	8.5 (IQR 5)	6.5 (IQR 11)	0.112	4 (IQR 6)	<b>0.042</b>	2 (IQR 3)	0.461

(\*) = Mínimo-máximo, IQR= Amplitud intercuartil

Tabla IV.

<b>GRUPO CONTROL</b>							
<b>PUNTAJE TOTAL CLASI</b>	VISITA 1	VISITA 2	P	VISITA 3	P	VISITA 4	P
	5.5 (IQR 8)	5.5 (9)	0.194	1.5 (IQR 6)	0.109	2 (IQR 13)	0.414

(\*) = Mínimo-máximo, IQR= Amplitud intercuartil

<b>GRUPO SODIMEL</b>			
<b>PUNTAJE TOTAL CLASI</b>	VISITA 1	VISITA 4	P
	8.5 (IQR 5)	2 (IQR 3)	0.109
<b>GRUPO CONTROL</b>			
<b>PUNTAJE TOTAL CLASI</b>	VISITA 1	VISITA 4	P
	5.5 (IQR 8)	2 (IQR 13)	0.144

Tabla V.

<b>MEDIANA DE LA ΔCLASI FINAL (VISITA 4) RESPECTO BASAL (VISITA 1)</b>		
<b>GRUPO SODIMEL</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>P</b>
2 (IQR 19)	2.5 (IQR 4)	0.886

Δ= CLASI BASAL- CLASI FINAL, IQR= Amplitud intercuartil

Tabla VI.

<b>MEDIANA DE LA MEDICIÓN DE CLASI EN AMBOS GRUPOS Y VALOR DE P PARA CADA VISITA</b>			
<b>MEDIANA DE CLASI POR VISITA (MEDIANA, IQR)</b>	<b>Grupo Sodimel</b>	<b>Grupo Control</b>	<b>P</b>
VISITA 1	8.5 (IQR 19)	5.5 (IQR 8)	0.515
VISITA 2	6.5 (IQR 11)	5.5 (9)	0.833
VISITA 3	4 (IQR 6)	1.5 (IQR 6)	0.257
VISITA 4	2 (IQR 3)	2 (IQR 13)	0.866

IQR= Amplitud intercuartil

## MEDICIÓN DE CLASI POR PARÁMETROS INDIVIDUALES

### 1. ERITEMA

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del eritema a las 4 semanas del tratamiento en el grupo Sodimel (p 0.04), sin cambios en el grupo control. No se observaron diferencias entre las demás visitas. A pesar de la disminución del eritema en ambos grupos entre la primera y cuarta visita, no existió significancia estadística dentro del mismo grupo y comparados entre sí.

Tabla VII.

<b>GRUPO SODIMEL</b>							
	VISITA 1	VISITA 2	P	VISITA 3	P	VISITA 4	P
<b>ERITEMA</b>	4 (IQR 9)	3 (IQR 5)	<b>0.04</b>	2 (IQR 5)	0.063	0	0.317

IQR= Amplitud intercuartil

Tabla VIII.

<b>GRUPO CONTROL</b>							
	VISITA 1	VISITA 2	P	VISITA 3	P	VISITA 4	P
<b>ERITEMA</b>	3 (IQR 4)	1.5 (IQR 3)	0.197	0.5 (IQR 1)	0.180	0.5 (IQR 3)	0.317

IQR= Amplitud intercuartil

Tabla IX.

<b>GRUPO SODIMEL</b>			
<b>ERITEMA</b>	VISITA 1	VISITA 4	P
	4 (IQR 9)	0	0.066
<b>GRUPO CONTROL</b>			
<b>ERITEMA</b>	VISITA 1	VISITA 4	P
	3 (IQR 4)	0.5 (IQR 3)	0.066

IQR= Amplitud intercuartil

Tabla X.

<b>MEDIANA DE <math>\Delta</math> ERITEMA FINAL (VISITA 4) RESPECTO BASAL (VISITA 1)</b>		
<b>GRUPO SODIMEL</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>P</b>
2 (IQR 8)	2.5 (IQR 2)	0.881

$\Delta$ = BASAL-FINAL, IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XI.

**MEDIANA DE LA MEDICIÓN DE ERITEMA EN AMBOS GRUPOS Y VALOR DE P PARA CADA VISITA**

MEDIANA DE ERITEMA POR VISITA (MEDIANA, IQR)	Grupo Sodimel	Grupo Control	P
VISITA 1	4 (IQR 9)	3 (IQR4)	0.696
VISITA 2	3 (IQR 5)	1.5 (IQR 3)	0.524
VISITA 3	2 (IQR 5)	0.5 (IQR 1)	0.762
VISITA 4	0	0.5 (IQR 3)	0.886

IQR= Amplitud intercuartil

2. ESCAMA

No existió diferencia significativa entre las mediciones de la escama.

Tabla XII.

	GRUPO SODIMEL						
	VISITA 1	VISITA 2	P	VISITA 3	P	VISITA 4	P
<b>ESCAMA</b>	2 (IQR 3)	0 (IQR 2)	0.084	0 (IQR 2)	0.317	0 (IQR 2)	1

IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XIII

	GRUPO CONTROL						
	VISITA 1	VISITA 2	P	VISITA 3	P	VISITA 4	P
<b>ESCAMA</b>	1 (IQR 1)	0 (IQR 1)	0.102	0	-	0	-

IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XIV

<b>GRUPO SODIMEL</b>			
<b>ESCAMA</b>	VISITA 1	VISITA 4	P
	2 (IQR 3)	0 (IQR 2)	0.102
<b>GRUPO CONTROL</b>			
<b>ESCAMA</b>	VISITA 1	VISITA 4	P
	1 (IQR 1)	0	0.083

IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XV.

<b>MEDIANA DE Δ DE ESCAMA FINAL (VISITA 4) RESPECTO BASAL (VISITA 1)</b>		
<b>GRUPO SODIMEL</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>P</b>
1 (IQR 2)	1 (IQR 1)	0.881

Δ= BASAL-FINAL, IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XVI.

**MEDIANA DE LA MEDICIÓN DE ESCAMA EN AMBOS GRUPOS Y VALOR DE P PARA CADA VISITA**

<b>MEDIANA DE ESCAMA POR VISITA (MEDIANA, IQR)</b>	<b>Grupo Sodimel</b>	<b>Grupo Control</b>	<b>P</b>
VISITA 1	2 (IQR 3)	1 (IQR 1)	0.965
VISITA 2	0 (IQR 2)	0 (IQR 1)	0.833
VISITA 3	0 (IQR 2)	0	0.762
VISITA 4	0 (IQR 2)	0	0.686

IQR= Amplitud intercuartil

### 3. DISCROMÍA

No existió diferencia significativa entre las mediciones de la discromía.



Tabla XVII.

<b>GRUPO SODIMEL</b>							
	VISITA 1	VISITA 2	P	VISITA 3	P	VISITA 4	P
<b>DISCROMÍA</b>	0.5 (IQR 3)	2 (IQR 2)	0.157	0.5 (IQR 2)	0.180	1 (IQR 2)	0.785

IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XVIII.

<b>GRUPO CONTROL</b>							
	VISITA 1	VISITA 2	P	VISITA 3	P	VISITA 4	P
<b>DISCROMÍA</b>	1 (IQR 2)	1 (IQR 2)	1	0	0.157	0 (IQR 2)	0.317

IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XIX.

<b>GRUPO SODIMEL</b>			
<b>DISCROMÍA</b>	VISITA 1	VISITA 4	P
	0.5 (IQR 3)	1 (2)	0.655
<b>GRUPO CONTROL</b>			
<b>DISCROMÍA</b>	VISITA 1	VISITA 4	P
	1 (IQR 2)	0 (IQR 2)	0.414

IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XX.

<b>MEDIANA DE <math>\Delta</math> DISCROMÍA FINAL (VISITA 4) RESPECTO BASAL (VISITA 1)</b>		
<b>GRUPO SODIMEL</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>P</b>
0 (IQR 2)	0.5 (IQR 3)	0.765

$\Delta$ = BASAL-FINAL, IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XXI.

**MEDIANA DE LA MEDICIÓN DE DISCROMÍA EN AMBOS GRUPOS Y VALOR DE P PARA CADA VISITA**

MEDIANA DE DISCROMÍA POR VISITA (MEDIANA, IQR)	Grupo Sodimel	Grupo Control	P
VISITA 1	0.5 (IQR 3)	1 (IQR 2)	0.965
VISITA 2	2 (IQR 2)	1 (IQR 2)	1
VISITA 3	0.5 (IQR 2)	0	0.257
VISITA 4	1 (IQR 2)	0 (IQR 2)	0.686

IQR= Amplitud intercuartil

#### 4. ATROFIA

No existió diferencia significativa entre las mediciones de la atrofia.

Tabla XXII.

GRUPO SODIMEL							
	VISITA 1	VISITA 2	P	VISITA 3	P	VISITA 4	P
<b>ATROFIA</b>	0.5 (IQR 1)	0.5 (IQR 1)	1	0.5 (IQR 2)	1	2 (IQR 5)	0.180

Tabla XXIII.

GRUPO CONTROL							
	VISITA 1	VISITA 2	P	VISITA 3	P	VISITA 4	P
<b>ATROFIA</b>	1 (IQR 3)	1.5 (IQR 3)	0.414	0 (IQR 2)	0.180	1 (IQR 2)	0.593

IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XXIV.

GRUPO SODIMEL			
	VISITA 1	VISITA 4	P
<b>ATROFIA</b>	0.5 (IQR 1)	2 (IQR 5)	0.194
GRUPO CONTROL			
	VISITA 1	VISITA 4	P
<b>ATROFIA</b>	1 (IQR 3)	1 (IQR 2)	0.593

IQR= AMPLITUD INTERCUARTIL

<b>MEDIANA DE <math>\Delta</math> ATROFIA FINAL (VISITA 4) RESPECTO BASAL (VISITA 1)</b>		
<b>GRUPO SODIMEL</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>P</b>
-1.5 (6)	0.5 (IQR 2)	0.180

$\Delta$ = BASAL-FINAL, IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XXV.

**MEDIANA DE LA MEDICIÓN DE ATROFIA EN AMBOS GRUPOS Y VALOR DE P PARA CADA VISITA**

<b>MEDIANA DE ATROFIA POR VISITA (MEDIANA, IQR)</b>	<b>Grupo Sodimel</b>	<b>Grupo Control</b>	<b>P</b>
VISITA 1	0.5 (IQR 1)	1 (IQR 3)	0.274
VISITA 2	0.5 (IQR 1)	1.5 (IQR 3)	0.354
VISITA 3	0.5 (IQR 2)	0 (IQR 2)	0.476
VISITA 4	2 (IQR 5)	1 (IQR 2)	0.486

IQR= Amplitud intercuartil

**5. PUNTAJE TOTAL DE ACTIVIDAD**

Existió una diferencia estadísticamente significativa en la disminución de la actividad en el grupo sodimel de la tercera visita respecto a la segunda ( $p=0.04$ ), sin cambios significativos en el grupo control. No existió diferencia significativa en la disminución global de la actividad final respecto a la basal de ninguno de los grupos.

Tabla XXVI.

<b>GRUPO SODIMEL</b>							
	<b>VISITA 1</b>	<b>VISITA 2</b>	<b>P</b>	<b>VISITA 3</b>	<b>P</b>	<b>VISITA 4</b>	<b>P</b>

<b>ACTIVIDAD</b>	5.5 (IQR 13)	4.5 (IQR 8)	0.64	2.5 (IQR 6)	<b>0.04</b>	0 (IQR 2)	0.180
------------------	--------------	-------------	------	-------------	-------------	-----------	-------

IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XXVII.

<b>GRUPO CONTROL</b>							
	VISITA 1	VISITA 2	P	VISITA 3	P	VISITA 4	P
<b>ACTIVIDAD</b>	3.5 (IQR 7)	3 (IQR 4)	0.144	0.5 (IQR 3)	0.109	0 (IQR 5)	0.655

IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XXVIII.

<b>GRUPO SODIMEL</b>			
<b>ACTIVIDAD</b>	VISITA 1	VISITA 4	P
	5.5 (IQR 13)	0 (IQR 2)	0.066
<b>GRUPO CONTROL</b>			
<b>ACTIVIDAD</b>	VISITA 1	VISITA 4	P
	3.5 (IQR 7)	0 (5)	0.066

IQR= Amplitud Intercuartil

Tabla XXIX.

**MEDIANA DE  $\Delta$  DEL PUNTAJE TOTAL DE ACTIVIDAD FINAL (VISITA 4)  
RESPECTO A LA BASAL (VISITA 1)**

<b>GRUPO SODIMEL</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>P</b>
4.5 (IQR 13)	3 (IQR 3)	0.538

$\Delta$ = BASAL-FINAL, IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XXX.

**MEDIANA DE LA MEDICIÓN DE PUNTAJE DE TOTAL DE ACTIVIDAD EN AMBOS GRUPOS Y VALOR DE P PARA CADA VISITA**

MEDIANA DE ACTIVIDAD POR VISITA (MEDIANA, IQR)	Grupo Sodimel	Grupo Control	p
VISITA 1	5.5 (IQR 13)	3.5 (IQR 7)	0.762
VISITA 2	4.5 (IQR 8)	3 (IQR 4)	0.943
VISITA 3	2.5 (IQR 6)	0.5 (IQR 3)	0.476
VISITA 4	0 (IQR 2)	0 (IQR 5)	0.886

IQR= Amplitud intercuartil

## 6. PUNTAJE TOTAL DE DAÑO

No existió diferencia significativa entre las mediciones del daño.

Tabla XXXI.

GRUPO SODIMEL							
	VISITA 1	VISITA 2	P	VISITA 3	P	VISITA 4	P
DAÑO	2.5 (IQR 8)	2 (IQR 2)	1	1.5 (IQR 3)	0.197	3 (IQR 5)	0.066

IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XXXII.

GRUPO CONTROL							
	VISITA 1	VISITA 2	P	VISITA 3	P	VISITA 4	P
DAÑO	2.5 (IQR 4)	2.5 (IQR 8)	0.180	1 (IQR 3)	0.180	1 (IQR 8)	0.414

IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XXXIII.

GRUPO SODIMEL			
DAÑO	VISITA 1	VISITA 4	P
	2.5 (IQR 8)	3 (IQR 5)	0.715

<b>GRUPO CONTROL</b>			
<b>DAÑO</b>	VISITA 1	VISITA 4	P
	2.5 (IQR 4)	1 (IQR 8)	0.854

IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XXXIV.

**MEDIANA DE Δ DEL PUNTAJE DE DAÑO TOTAL FINAL (VISITA 4) RESPECTO A LA BASAL (VISITA 1)**

<b>GRUPO SODIMEL</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	P
-0.5 (IQR 12)	0 (IQR 7)	0.885

Δ= BASAL-FINAL, IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XXXV.

**MEDIANA DE LA MEDICIÓN DEL PUNTAJE TOTAL DE DAÑO EN AMBOS GRUPOS Y VALOR DE P PARA CADA VISITA**

MEDIANA DE DAÑO POR VISITA (MEDIANA, IQR)	Grupo Sodimel	Grupo Control	p
VISITA 1	2.5 (IQR 8)	2.5 (IQR 4)	0.762
VISITA 2	2 (IQR 2)	2.5 (IQR 8)	0.943
VISITA 3	1.5 (IQR 3)	1 (IQR 3)	0.476
VISITA 4	3 (IQR 5)	1 (IQR 8)	0.886

IQR= Amplitud intercuartil

**7. MEDICIÓN DE INFILTRACIÓN**

Unicamente existió diferencia significativa en la reducción de la infiltración de la visita 2 respecto a la 1 (p=0.020).

Tabla XXXVI.

<b>GRUPO SODIMEL</b>							
	VISITA 1	VISITA 2	P	VISITA 3	P	VISITA 4	P
<b>INFILTRACIÓN</b>	1 (IQR 2)	0 (IQR 2)	<b>0.020</b>	1 (IQR 2)	0.317	0 (IQR 1)	0.18

IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XXXVII.

<b>GRUPO CONTROL</b>							
	VISITA 1	VISITA 2	P	VISITA 3	P	VISITA 4	P
<b>INFILTRACIÓN</b>	1 (IQR 2)	0 (IQR 1)	0.059	0	0.317	0	1

IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XXXVIII.

<b>GRUPO SODIMEL</b>			
	VISITA 1	VISITA 4	P
<b>INFILTRACIÓN</b>	1 (IQR 2)	0 (IQR 1)	0.180
<b>GRUPO CONTROL</b>			
	VISITA 1	VISITA 4	P
<b>INFILTRACIÓN</b>	1 (IQR 2)	0	0.102

IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XXXIX.

<b>MEDIANA DE Δ DE LA INFILTRACIÓN FINAL (VISITA 4) RESPECTO A LA BASAL (VISITA 1)</b>		
<b>GRUPO SODIMEL</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>P</b>
1.5 (IQR 4)	1 (IQR 2)	0.766

Δ= BASAL-FINAL, IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XL.

<b>MEDIANA DE LA MEDICIÓN DE INFILTRACIÓN EN AMBOS GRUPOS Y VALOR DE P PARA CADA VISITA</b>			
<b>MEDIANA DE INFILTRACIÓN POR VISITA (MEDIANA, IQR)</b>	<b>Grupo Sodimel</b>	<b>Grupo Control</b>	<b>P</b>
VISITA 1	1 (IQR 2)	1 (IQR 2)	0.762
VISITA 2	0 (IQR 2)	0 (IQR 1)	0.833
VISITA 3	1 (IQR 2)	0	0.476
VISITA 4	0 (IQR 1)	0	0.686

IQR= Amplitud intercuartil

## 8. EXÁMENES DE LABORATORIO

Las media y la frecuencia de los laboratorios realizados al inicio del estudio fue similar para ambos grupos: La media de leucocitos fue de 6.5 c/mm<sup>3</sup> en el grupo Sodimel y 6.4 c/mm<sup>3</sup> para el grupo control. La hemoglobina fue de 14.9 y 14 mg/dl, respectivamente. La media de plaquetas fue de 238 en el grupo Sodimel y 247 en el grupo control. La velocidad de sedimentación globular fue de 13.6 para el grupo tratado con Sodimel y 23 mm/hra para el grupo control, sin embargo no existió una diferencia estadísticamente significativa. En ninguno de los pacientes se detectó proteinuria. La presencia de anticuerpos antinucleares positivos, considerados con una titulación mayor a 1:160, sólo estuvo presente en 2 pacientes, ambos del grupo tratado con Sodimel.

Tabla XLI.

PARÁMETRO DE LABORATORIO	GRUPO TRATADO CON SODIMEL	GRUPO CONTROL	VALOR DE P
LEUCOCITOS (C/ML)	6.5 (DE 2.6)	6.4 (DE 0.76)	0.631
HEMOGLOBINA (MG/DL)	14.9 (DE 0.83)	14 (DE 0.52)	0.078
PLAQUETAS (C/ML)	238 (DE 63.4)	247.6 (DE 45.4)	0.522
VSG (MM/HR)	13.6 (DE 5.3)	23 (DE 10)	0.076
PCR ELEVADA	1 (14.3%)	1 (12.5%)	0.922
PROTEINURIA	0%	0%	-
ANTICUERPOS ANTINUCLEARES	2 (33%)	0	0.285



MAYORES A  
1:160

IQR= Amplitud intercuartil

## 9. RELACIÓN ENTRE TABAQUISMO Y CLASI

En nuestra muestra, la mediana del CLASI basal en el grupo de tabaquismo fue 4 puntos mayor que en el grupo que no fuma, sin embargo, la diferencia no es significativa. En la mejoría final respecto a la basal según CLASI por grupos, se observó una disminución de 9 a 1 en el grupo que fuma y de 5 a 3 en el grupo que no fuma, aunque esta diferencia tampoco resultó estadísticamente significativa.

Tabla XLII.

	CLASI 1	CLASI 4	VALOR DE P
TABAQUISMO	9 (4-26) IQR 11.5	1 (0-2) IQR 0	0.109
NO TABAQUISMO	5 (2-15) IQR 8	3 (0-16) IQR 9	0.144
VALOR DE P	0.424	0.250	

## 10. EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos reportados fueron cefalea, diarrea, cambios de ánimo y dolor muscular. Sin diferencias significativas entre los dos grupos.

Tabla XLIII.

<b>EFEECTO ADVERSO</b>	<b>GRUPO TRATADO CON SODIMEL</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>VALOR DE P</b>
CEFALEA	2 (20%)	3 (37.5%)	0.921
DIARREA	0	1 (12.5%)	
CAMBIOS DE ÁNIMO	1 (10%)	0	
OTROS	1 (10%)	0	

### 11. DLQI

Se observó diferencia estadísticamente significativa entre la medición de DLQI final respecto a la basal (p 0.041) con una reducción de un promedio de 1 punto en la escala. Al evaluar la diferencia entre la mediana de DLQI final respecto a la medición basal, en ninguno de los dos grupos fue estadísticamente significativo. Tampoco se encontró diferencia en la reducción de DLQI final respecto a la basal por grupos.

Tabla XLIV.

<b>DLQI GLOBAL FINAL (VISITA 4) RESPECTO A LA BASAL (VISITA 1)</b>		
<b>ANTES DEL TRATAMIENTO</b>	<b>DESPUÉS DEL TRATAMIENTO</b>	<b>P</b>
3 (1-17) IQR 4	2 (1-5) IQR 3	<b>0.041</b>

(\*) = mínimo-máximo, IQR= Amplitud intercuartil

Tabla XLV.

	<b>GRUPO SODIMEL</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>P</b>

BASAL	3 (1-8), IQR 3	3 (2-17), IQR 6	0.525
FINAL	1 (1-5)	0	0.800
P	0.102	0.180	

(\*) mínimo-máximo, IQR = Amplitud intercuartil

Tabla XLVI.

**MEDIANA DE  $\Delta$  DEL PUNTAJE DE DLQI FINAL (VISITA 4) RESPECTO A LA  
BASAL (VISITA 1)**

GRUPO SODIMEL	GRUPO CONTROL	P
2 (IQR 0)	2 (IQR 0)	0.761

$\Delta$ = BASAL-FINAL, IQR= Amplitud intercuartil

### 1. MEDICIONES DE DLQI POR PARÁMETROS

La reducción en la escala de DLQI no fue significativa. Se evaluó cada uno de los parámetros de la escala por separado. No se encontraron diferencias significativas.

Tabla XLVII.

GRUPO SODIMEL			
PREGUNTA DLQI	ANTES DEL TRATAMIENTO	DESPUÉS DEL TRATAMIENTO	P
Durante los últimos 7 días, ¿ha sentido <b>picor, dolor o escozor</b> en la piel?	1	0	0.180
Durante los últimos 7 días, ¿se ha sentido <b>incómodo/a o cohibido/a</b> debido a sus problemas de piel?	1	1	0.083
Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel para hacer la <b>compra</b> u ocuparse de la <b>casa</b> (o del <b>jardín</b> )?	0	0	1
Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en la elección de la <b>ropa</b> que lleva?	0	0	1
Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en cualquier actividad <b>social o recreativa</b> ?	0.5	0	0.157
Durante los últimos 7 días, ¿ha tenido dificultades para hacer <b>deporte</b> debido a sus problemas de piel?	0	0	1
Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han impedido totalmente trabajar o estudiar?	0	0	1
Si la respuesta es "No": Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su trabajo o en sus estudios?	0	0	0.317
Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han ocasionado dificultades con su pareja, amigos íntimos o familiares?	0	0	1
Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su vida sexual?	0	0	1
Durante los últimos 7 días, ¿el tratamiento de su piel le ha ocasionado problemas, por ejemplo ocupándole demasiado tiempo o ensuciando su domicilio?	0	0	1

Tabla XLVIII.

GRUPO CONTROL			
PREGUNTA DLQI	ANTES DEL TRATAMIENTO	DESPUÉS DEL TRATAMIENTO	P
Durante los últimos 7 días, ¿ha sentido <b>picor, dolor</b> o <b>escozor</b> en la piel?	1	1	0.317
Durante los últimos 7 días, ¿se ha sentido <b>incómodo/a</b> o <b>cohibido/a</b> debido a sus problemas de piel?	1	1	1
Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel para hacer la <b>compra</b> u ocuparse de la <b>casa</b> (o del <b>jardín</b> )?	0	0	1
Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en la elección de la <b>ropa</b> que lleva?	0	0	0.317
Durante los últimos 7 días, ¿han influido sus problemas de piel en cualquier actividad <b>social</b> o <b>recreativa</b> ?	0.5	0	1
Durante los últimos 7 días, ¿ha tenido dificultades para hacer <b>deporte</b> debido a sus problemas de piel?	0	0	1
Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han impedido totalmente trabajar o estudiar?	0	0	1
Si la respuesta es "No": Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su trabajo o en sus estudios?	0	0	1
Durante los últimos 7 días, ¿sus problemas de piel le han ocasionado dificultades con su pareja, amigos íntimos o familiares?	0	0	1
Durante los últimos 7 días, ¿le han molestado sus problemas de piel en su vida sexual?	0	0	0.317
Durante los últimos 7 días, ¿el tratamiento de su piel le ha ocasionado problemas, por ejemplo ocupándole demasiado tiempo o ensuciando su domicilio?	0	0	1

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio obtuvimos una muestra que es representativa de la población con lupus discoide, siendo homogénea en ambos grupos para la mayoría de las características, excepto la edad, debido a una ligera tendencia a mayor edad en el grupo control.

La mediana de la edad de nuestra población fue de 41 años, lo cual coincide con la literatura<sup>11</sup>. con una mediana de la evolución de las lesiones de 10 meses y un CLASI de 6.5. La topografía más frecuente fue región malar y piel cabelluda. No existieron casos de lupus discoide diseminado. En un 22% de los pacientes se encontraron anticuerpos antinucleares por IFI presentes en una titulación mayor a 1:160. En cuanto al tabaquismo, se observó una puntuación basal de CLASI mayor en el grupo que fuma, lo que coincide con lo publicado que reporta una mayor gravedad y actividad relacionada al tabaquismo<sup>29</sup> sin embargo no resulta estadísticamente significativo, muy posiblemente porque la muestra es pequeña y solo 4 pacientes fuman. Hasta el momento no existieron tampoco diferencias entre la respuesta al tratamiento en pacientes con o sin tabaquismo.

Al inicio del tratamiento el 100% se encontraba sintomático (prurito, ardor o dolor de las lesiones) aunque con poco impacto en la afección de la calidad de vida ya que la mediana de la puntuación de los pacientes antes del tratamiento fue de apenas 3 puntos en la escala de DLQI.

La mejoría se definió como una disminución de CLASI estadísticamente significativa entre las visitas. Esto, únicamente se observó a la tercera visita del grupo tratado con Sodimel, correspondiente al segundo mes después del inicio del tratamiento, lo cual coincide con lo reportado en la respuesta a antipalúdicos<sup>34</sup>.

En cuanto a las evaluaciones por separado de los parámetros de CLASI realizadas, únicamente existió disminución de la escala de CLASI estadísticamente significativa para el eritema y la actividad en los pacientes tratados con Sodimel, lo cual coincide con el hallazgo reportado a observar una disminución del eritema inducido por radiación en pacientes tratados con Sodimel<sup>55</sup>.

Decidimos incluir la infiltración en nuestras mediciones aunque no es un parámetro de la escala CLASI, porque consideramos que la mayoría de las lesiones en lupus discoide presentan induración. Hasta el momento únicamente hemos observado una disminución mayor de la infiltración en los pacientes tratados por Sodimel respecto al grupo control.

No se han encontrado mayores efectos adversos que nos sugieran se asocien al uso de Sodimel, debido a que no hay diferencias entre ambos grupos, sin embargo, tendría que ser corroborado con un mayor número de muestra. Ninguno de los pacientes refirió efectos adversos graves o que obligaran a la suspensión del protocolo.

Debido a que el tamaño de muestra calculado es de 50 individuos por grupo y solo se han incluido 18 pacientes en total, los resultados solo corresponden a un reporte preliminar. Se planea reunir el total de la muestra e incluso cambiar las pruebas estadísticas realizadas una vez que se compruebe que la muestra sigue una distribución normal.

## **CONCLUSIÓN**

Se requiere ampliar el tamaño de muestra para realizar conclusiones, pero los hallazgos hasta el momento, sugieren que el Sodimel probablemente es un medicamento eficaz para el tratamiento coadyuvante de Lupus eritematoso discoide, al tratamiento establecido observando una disminución mayor en la mediana de CLASI, dependiente del rubro de actividad de la enfermedad considerada en la escala.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Fitzpatrick. and Goldsmith, L. (2014). *Dermatología en medicina general*. 8th ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana, pp.1909-1926.
2. Grönhagen CM, Nyberg F. *Cutaneous lupus erythematosus: An update*. Indian Dermatol Online J 2014;5:7-1
3. Norman R (2016) *The History of Lupus Erythematosus and Discoid Lupus: From Hippocrates to the Present*. *Lupus Open Access* 1:102
4. Mallavarapu rk and grimsley ew. Nihgov. *The history of Lupus*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17902290> [Accessed 21 June 2018].
5. Santa Cruz, F. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades colágenovasculares. In: et al. (eds.) *Dermatología práctica ibero-latinoamericana*. México: Encuentros Científico Académicos SC; 2012. p. 711-719.
6. Bostjan Luzar and Eduardo Calonje in *Lupus erythematosus discoide*: Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH, editors. *McKee's pathology of the skin: with clinical correlations*. 4th ed. Edinburgh: Elsevier/Saunders; 2012.
7. Sontheimer RD. *The lexicon of cutaneous lupus erythematosus—a review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus*. *Lupus* 1997;6(2):84–95
8. Schmitt V, Meuth AM, Amler S, Kuehn E, Haust M, Messer G, et al. *Lupus erythematosus tumidus is a separate subtype of cutaneous lupus erythematosus*. *Br J Dermatol* 2010;162:64e73
9. Wiczorek IT, Propert KJ, Okawa J, Werth VP. *Systemic Symptoms in the Progression of Cutaneous to Systemic Lupus Erythematosus*. *JAMA Dermatol*. 2014;150(3):291–296. doi:10.1001/jamadermatol.2013.9026
10. Kuhn A, Landmann A, *The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus*, *Journal of Autoimmunity*, 2014.
11. Durosaro O, Davis MDP, Reed KB, Rohlinger AL. *Incidence of Cutaneous Lupus Erythematosus, 1965-2005A Population-Based Study*. *Arch Dermatol*. 2009;145(3):249–253. doi:10.1001/archdermatol.2009.21
12. Bologna, Jean., Jorizzo, Joseph L. Schaffer, Julie V. (Eds.) (2012) *Dermatology* [Philadelphia] : Elsevier Saunders.
13. Tebbe B, Mansmann U, Wollina U, Auer-Grumbach P, Licht-Mbalyohere A, Arsenmeier M, et al. *Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study on 296 patients*. *Acta Derm Venereol* 1997;77:305e8.
14. Duque-Estrada B, Tamler C, Sodr e CT, Barcaui CB, Pereira FBC. *Dermoscopy pattern of cicatricial alopecias resulting from discoid lupus erythematosus and lichen planopilaris*. *An Bras Dermatol*. 2010;85(2):179-83

15. Weber F, Fritsch P. at *Clinical Differential Diagnosis of Cutaneous Lupus Erythematosus*, Kuhn, A., Lehmann, P. and Ruzicka, T. (2005). *Cutaneous lupus erythematosus*. 1st ed. Berlin: Springer.
16. Bertsias GK., Cervera R. et al. *Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and Clinical Features*. Eular 2012.
17. S. Haber, Jessica & Merola, Joseph & P. Werth, Victoria. (2017). *Classifying discoid lupus erythematosus: background, gaps, and difficulties*. International Journal of Women's Dermatology. 3. S62-S66. 10.1016/j.ijwd.2017.02.013.
18. MC, H. (2018). *Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus*. - PubMed - NCBI. [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9324032> [Accessed 22 Jun. 2018].
19. Petri, M., Orbai, A.M., et al. *Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus*. Arthritis Rheum 2012. 64: 2677.
20. Elman SA, e. (2018). *Development of classification criteria for discoid lupus erythematosus: Results of a Delphi exercise*. -JAAD].
21. Para una buena descripción del método Delphi, ver Landeta, Jon. (1999) *El método Delphi. Una Técnica de previsión para la incertidumbre*. Ariel. Barcelona y Godet, Michel. (1996) *Manuel de Prospective Strategique*. Dunod. Paris.
22. Albrecht J, Taylor L, Berlin JA et al. *The CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index): an outcome instrument for cutaneous lupus erythematosus*. J Invest Dermatol 2005; 125:889–94
23. Jessop S, Whitelaw DA, Grainge MJ, Jayasekera P. *Drugs for discoid lupus erythematosus*. Cochrane Database Syst Rev. 2017;5:CD002954.
24. Posligua Alban Alba Lorena. (2009). *Traducción y Adaptación transcultural al español del Índice de Actividad y Severidad del Lupus Eritematoso Cutáneo*: Tesis doctoral inédita. Centro dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”. México DF.
25. Rachel Klein, BA, et al. *Development of the CLASI as a tool to measure disease severity an responsiveness to therapy in cutaneous lupus Erythematosus*. Arch.dermatol. 2011.
26. Herzinger T, Plewig G, Rocken M. *Use of sunscreens to protect against ultraviolet-induced lupus erythematosus*. Arthritis Rheumat 2004; 50 (9): 3045–3046
27. *Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: A randomized, vehicle-controlled, double-blind study*. Kuhn, Annegret et al. Journal of the American Academy of Dermatology , Volume 64 , Issue 1 , 37
28. Zahn S, Graef M, Patsinakidis N, et al. *Ultraviolet light protection by a sunscreen prevents interferon-driven skin inflammation in cutaneous lupus erythematosus*. Exp Dermatol 2014; 23 (7): 516–518

29. Jewell ML, McCauliffe DP. *Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment.* J Am Acad Dermatol 2000 Jun; 42 (6)
30. Roenigk HH, Martin JS, Eichorn P, Gilliam JN. *Discoid lupus erythematosus. Diagnostic features and evaluation of topical corticosteroid therapy.* Cutis; Cutaneous Medicine for the Practitioner 1980;25(3):281–5. PUBMED: 6987043]
31. Walling HW, Sontheimer RD. *Cutaneous Lupus Erythematosus: Issues in Diagnosis and Treatment.* Am J Clin Dermatol. 2009; 10(6):365–381. [PubMed: 19824738]
32. Tzung TY, Liu YS, Chang HW. *Tacrolimus vs. clobetasol propionate in the treatment of facial cutaneous lupus erythematosus: a randomized, double-blind, bilateral comparison study.* Br J Dermatol. 2007; 156(1):191–2. [PubMed: 17199600]
33. Barikbin B, Givrad S, Yousefi M, Eskandari F. *Pimecrolimus 1% cream versus betamethasone 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.
34. Rothfield N, Sontheimer RD, Bernstein M. *Lupus erythematosus: systemic and cutaneous manifestations.* Clin Dermatol 2006 Sep-Oct; 24 (5): 348-62
35. Bezerra EL, Vilar MJ, da Trindade Neto PB, Sato EI. *Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum. 2005; 52(10):3073–8. [PubMed: 16200586]
36. Deseada Palma Sánchez<sup>a,??, ✉</sup>, Elena Rubio Velazquez<sup>b</sup>, Sandra Soro Marín<sup>a</sup>, Rebeca Reyes García<sup>c</sup>. *Toxicidad retiniana por antipalúdicos: frecuencia y factores de riesgo.* Reumatol Clin 2013;9:259-62 - Vol. 9 Núm.5 DOI: 10.1016/j.reuma.2012.10.011
37. Toler SM. *Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of drug-induced retinopathy.* Exp Biol Med (Maywood). 2004;229:607–15.
38. Yusuf, I. H., Lotery, A. J. and Ardern-Jones, M. R. (2018), *Joint recommendations for retinal screening in long-term users of hydroxychloroquine and chloroquine in the United Kingdom (2018).* Br J Dermatol. Accepted Author Manuscript. . doi:[10.1111/bjd.16782](https://doi.org/10.1111/bjd.16782)
39. Winkelmann RR, Kim GK, Del Rosso JQ. *Treatment of Cutaneous Lupus Erythematosus: Review and Assessment of Treatment Benefits Based on Oxford Centre for Evidence-based Medicine Criteria.* J Clin Aesthet Dermatol. 2013; 6(1):27–38. [PubMed: 23320123]
40. Okon LG, Werth VP. *Cutaneous Lupus Erythematosus: Diagnosis and treatment.* Best practice & research Clinical rheumatology. 2013;27(3):391-404. doi:10.1016/j.berh.2013.07.008.
41. 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(1): 157–62. [PubMed: 16029342]
42. Chang AY, Werth VP. *Treatment of cutaneous lupus.* Curr Rheumatol Rep. 2011; 13(4):300–7. [PubMed: 21503694] Tzung TY, Liu YS, Chan
  43. Cortes-Hernandez J, Torres-Salido M, Castro-Marrero J, Vilardell-Tarres M, Ordi-Ros J. *Thalidomide in the treatment of refractory cutaneous lupus erythematosus: prognostic factors of clinical outcome.* Br J Dermatol 2012; 166 (3): 616–623.
  44. Gammon B, Hansen C, Costner MI. *Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus.* J Am Acad Dermatol 2011; 65 (4): 717–721.e2.
  45. Ruzicka T, Meurer M, Bieber T. *Efficiency of acitretin in the treatment of cutaneous lupus erythematosus.* Arch Dermatol 1988; 124 (6): 897–902.
  46. Ruzicka T, Sommerburg C, Goerz G, Kind P, Mensing H. *Treatment of cutaneous lupus erythematosus with acitretin and hydroxychloroquine.* Br J Dermatol 1992; 127 (5): 513–518
  47. Tam LS, Li EK, Leung VY, Griffith JF, Benzie IF, Lim PL, Whitney B, Lee VW, Lee KK, Thomas GN, Tomlinson B *Effects of vitamins C and E on oxidative stress markers and endothelial function in patients with systemic lupus erythematosus: a double blind, placebo controlled pilot study.* Journal of rheumatology 2005; 32: 275-282.
  48. Albicini M et al. *The orally effective mixture of SOD and Gliadin Glisodin protects against oxidative DNA damage.* Poster presentado en el 11er Congreso del European Shock Society, Enero 2005.
  49. Greul AK, Grundmann JU, Heinrich F, Pfitzner I, et al. *“Photoprotection of UV-irradiated human skin: an antioxidative combination of vitamins E and C, carotenoids, selenium and proanthocyanidins”.* Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2002; 15: 307-315.
  50. Le Quere S et al, *The role of superoxide dismutase in skin disorders. A review.* Nutrafoods 2014;13:13-27
  51. Vouldoukis I, Lacan D, Kamate C, Coste P, Calenda A , Mazier D, Conti M, Dugas B. *Antioxidante and antiinflammatory properties of a Cucumis melo LC. Extract rich in superoxide dismutase activity.* Journal of Ethnopharmacology 2004; 94; 67-75
  52. DermExpert Trial. *Evaluation of GlisoDin. Effects on erythema induced by UV radiation.* Febrero 2006
  53. Di Massimo C, Scarpelli P, Di Lorenzo N, Caimi G. *Impaired plasma nitric oxide availability and extracellular superoxide dismutase activity in healthy humans with advancing age.* Life Sciences 2006; 78:116
  54. Okunieff P, Swarts S, Keng, Sun W, Wang W, et al. *“Antioxidants reduce consequences of radiation exposure”.* Adv Exp Med Biol 2008; 614: 165-178.
  55. Vouldoukis I, Lacan D, Kamate C, Coste P, Calenda A , Mazier D, Conti M, Dugas B. *Supplementation with gliadin-combined plant superoxide*

- dismutase extract promotes antioxidant defences and protects against oxidative stress. Phytotherapy Research 2004; 18: 957-62*
56. Laverdet C, Pomarede N, Oliveres-Ghouti C. *Glisodin and Exposure to the sun* . Estudio abierto realizado en Francia en 150 pacientes por 40 dermatólogos. Patrocinado por ISOCELL Nutra, Francia, Marzo 2005.
  57. Clemente MG, De Virgilis S, Kang JS, Macatagnery R, *Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signaling involved in intestinal barrier function. Gut 2003;52;218-23*
  58. Muth CM, Glenz Y, Klaus M, Radermacher P, *Influence of really effective SOD on hyperbaric oxygen related cell damage. Free Radical Research 2004;38 (9); 927-32*
  59. Mac-Mary M, Sainthiller J, Creidi P, *Could a photobiological test be a suitable method to assess the antioxidant effect of a nutritional supplement (Glisodin). European Journal of Dermatology 2007;17*