



Lupus eritematoso cutáneo

Cutaneous lupus erythematosus

**Carlos S. Mamani-García¹, Brenda M. Oporto-Arenas¹, Sofía Sánchez-Cayo¹,
Karoline Medina-Uska¹, José L. Manrique-Ccopa¹, Julio E. Valdivia-Silva^{1, 2}**

RESUMEN

El lupus eritematoso cutáneo es una enfermedad autoinmune cuya patogénesis (incluidos factores de riesgo) es parcialmente comprendida con una desregulación de la respuesta inmune innata y adaptativa, ocasionada por desencadenantes ambientales en personas con susceptibilidad genética. La clasificación más difundida incluye dos subgrupos: manifestaciones cutáneas específicas y manifestaciones cutáneas no específicas. Las específicas incluyen el lupus eritematoso cutáneo agudo, el subagudo, el crónico y el intermitente. El diagnóstico está basado en las manifestaciones clínicas y en hallazgos histológicos. Existen tratamientos farmacológicos y no farmacológicos establecidos y es posible identificar tratamientos potenciales en base a la patogénesis.

En esta revisión, describimos las perspectivas actuales de la patogénesis, clasificación, diagnóstico y tratamiento.

PALABRAS CLAVE: *Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso discoide, patogénesis, clasificación, diagnóstico, tratamiento.*

Dermatol Peru 2020; 30 (4): 314-323

ABSTRACT

Cutaneous lupus erythematosus is an autoimmune disease, whose pathogenesis (including risk factors) is partially understood, and is due to a dysregulation of the innate and adaptive immune response caused by environmental triggers in people with genetic susceptibility. The most widespread classification includes two subgroups: specific cutaneous manifestations and non-specific cutaneous manifestations. Specific ones include acute, subacute, chronic and intermittent cutaneous lupus erythematosus. The diagnosis is based on the clinical manifestations and histological findings. There are established pharmacological and

nonpharmacological treatments, and potential treatments can be identified based on pathogenesis. In this review, we describe current perspectives on pathogenesis, classification, diagnosis, and treatment.

KEY WORDS: *Cutaneous lupus erythematosus, discoid lupus erythematosus, pathogenesis, classification, diagnosis, treatment.*

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso cutáneo (LEC) es una enfermedad autoinmune que puede o no presentarse con lupus eritematoso sistémico (LES); incluye una amplia variedad de manifestaciones dermatológicas¹ y puede ser de difícil diagnóstico y tratamiento en algunos casos². Desde los inicios en su estudio hasta la actualidad han habido cambios en el cómo se describe esta enfermedad. En esta revisión describimos la patogénesis, la clasificación, el diagnóstico (incluidas las manifestaciones clínicas y los hallazgos histológicos) y el tratamiento actual del LEC.

1. Grupo de Investigación en Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Perú.

2. Departamento de Bioingeniería, Universidad de Ingeniería y Tecnología - UTEC, Lima, Perú

Las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso (LE) tienen una expresión clínica variable que dificulta su clasificación³.

Gilliam y Sontheimer clasificaron las manifestaciones cutáneas del LE en específicas e inespecíficas, según la presencia en la evaluación histopatológica, de una dermatitis de interfase⁴ (Tabla 1). Esta última se define por la vacuolización y necrosis de los queratinocitos basales, engrosamiento de la membrana basal, incontinencia pigmentaria e infiltrado linfocitario en la unión dermoepidérmica⁵.

Dentro de las manifestaciones específicas se distinguen tres subgrupos importantes: el lupus eritematoso cutáneo agudo, el lupus eritematoso cutáneo subagudo y el lupus eritematoso cutáneo crónico. Dentro de cada subgrupo se identifican distintas variantes clínicas. Por otra parte, las no específicas no son exclusivas del LE y pueden aparecer en otras enfermedades autoinmunes⁶.

Desde la clasificación de Gilliam varios intentos se han realizado para mejorarla y aportar nuevos enfoques al problema de clasificación de LEC⁷.

En 2004 se sugirió incluir a lupus eritematoso timidus (LET) como un subtipo intermitente de LEC³. Cabe recalcar que los únicos criterios universalmente aceptados para la clasificación de LE son los de la American College of Rheumatology (ACR), que fueron establecidos en 1971 y revisados en 1982 y 1997^{8,10}. Sin embargo, todavía existe un debate continuo sobre los criterios de clasificación para pacientes con LEC sin actividad de enfermedad sistémica que la clasificación de la ACR reconocería como LES⁵. Por lo tanto, una clasificación clínica e histopatológica de las manifestaciones cutáneas de LE sería más útil para los dermatólogos¹¹.

Patogénesis

LEC es una enfermedad autoinmune multifactorial y de patogénesis aún estudiada de manera incompleta (sobre todo en el LEC inducido por fármacos). Se han descrito factores de riesgo genéticos (que brindan susceptibilidad o predisposición genética) y factores de riesgo ambientales (también denominados como desencadenantes). Los factores ambientales pueden activar una respuesta inmune innata y posteriormente, una adaptativa. Se origina una disregulación inmune y con ello el inicio de LEC¹². Ambas respuestas finalmente producen una inflamación citotóxica anti-epidérmica, denominada dermatitis de interfase (característica histológica de las lesiones cutáneas en LEC), cuyo resultado final es la liberación de autoantígenos (principalmente, el SSA/Ro52) y ácidos nucleicos

endógenos inmunoestimuladores, principalmente de los queratinocitos en la unión dermoepidérmica, que reactivan nuevamente las respuestas inmunitarias innatas a través de los receptores de reconocimiento de patrones (RRP), y así

Tabla 1. Clasificación de Gilliam y Sontheimer: Manifestaciones específicas e inespecíficas de LEC.

Manifestaciones cutáneas específicas de LE	
A.	LE cutáneo agudo (LECA) LECA localizado (erupción en mariposa) LECA generalizado (erupción maculopapular o morbiliforme)
B.	LE cutáneo subagudo (LECS) LECS anular o policíclica LECS papuloescamoso o psoriasiforme
C.	LE cutáneo crónico (LECC) LE discoide clásico (LEDC) LEDC localizado LEDC generalizado LED hipertrófico o verrugoso LE profundo o paniculitis lúpica (LEP) Mucoso Oral Conjuntival LE tumidus (LET) LE de sabañones LE liquenoide
Manifestaciones cutáneas no específicas de LE	
A.	Enfermedad vascular cutánea Vasculitis Leucocitoclástico Púrpura palpable Vasculitis por urticaria Periarteritis nodosa como lesiones cutánea Vasculopatía Lesiones similares a la enfermedad de Degos Atrofia blanca secundaria (vasculitis livedoide, vasculitis livedo) Telangiectasia periungueal Livedo reticularis Tromboflebitis Fenómeno de Raynaud Eritromelalgia (eritemalgia)
B.	Alopecia no cicatrizante Cabello lupus Efluvio telógeno Alopecia areata
C.	Esclerodactilia
D.	Nódulos reumatoides
E.	Calcinosis cutis
F.	Lesiones ampollosas inespecíficas de LE
G.	Urticaria
H.	Mucinosi papulonodular
I.	Cutis laxa / anetoderma
J.	Acantosis nigricans

Fuente: Costner MI, Sontheimer RD, Provost TT. Lupus Erythematosus. In: Sontheimer RD, Provost TT, editors. Cutaneous manifestations of rheumatic diseases, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 15-64.

se perpetúa el ciclo auto-amplificado¹³. Otros autoantígenos en LEC son SSB/La, ribonucleoproteína, antígeno Smith, C1q y HMGB1; también se reporta la presencia de anticuerpos antinucleares¹⁴. En las posteriores secciones detallamos cuáles con los factores genéticos y ambientales, los mecanismos inmunes en la reactivación y perpetuación del ciclo, el rol de los queratinocitos y los microARNs (miARNs). Por último, se presenta la patogénesis particular en LED (tipo discoide) y LEC inducido por fármacos (LEC-IF).

Factores genéticos

Los factores genéticos que se han descrito consisten en varias asociaciones genéticas, mutaciones y polimorfismos en diferentes genes, los cuales se asocian según el tipo de LEC. Para LEC se han asociado los genes *TRIM39-RPP21*, *MICA*, *MICB*, *MSH5*, *HLA-DR2*, *HLA-DR3*, *PSORS1C1*, *MUC21*, *CSNK2B*, *FLOT1* y *MASIL*; para *LECS*, *TNF e IRF5*; para *LECC*, *TYK2*, *STAT4*, genes que codifican componentes del complemento (C1q, C1r, C1s, C2 y C4), *ITGAM*, *CTLA4* y *TREX1* (única variante monogénica descrita hasta el momento); y por último para LES asociado a lesiones cutáneas, *IRF5*, *STK17A*, *LY9*, *IL21*, *VDR*, *UBE2L3*, *FCGR2A*, *ITGAM*, *TNFAIP3*, *FCGR3B e IFNK*. La mayoría de estos factores son funcionalmente relevantes, ya que están involucrados en respuestas inmunes innatas o adaptativas, incluida la vía del interferón tipo I, muerte celular, eliminación de restos celulares, presentación de antígenos, producción de anticuerpos, regulación de células inmunes¹³ y procesamiento de ADN; además de identificarse también alteraciones epigenéticas como una disregulación en la metilación del ADN, acetilación de histonas y en las funciones de los miARNs¹². El rol de los miARNs es detallado después.

El sexo femenino también está descrito como un factor de riesgo, probablemente debido a las diferencias hormonales. Sin embargo, los efectos de los estrógenos y los andrógenos aún están bajo estudio¹².

Factores ambientales

Los factores de riesgo ambientales descritos hasta el momento son la exposición a rayos ultravioleta (UV)¹⁵, humo del cigarrillo¹ y algunos fármacos¹⁶. Los rayos UV inducen la muerte de los queratinocitos, lo que resulta en la liberación de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina-1 α (IL-1 α) e IL-1 β , IL-6, interferón (IFN) α , κ , λ , quimiocinas (principalmente la CXCL10) además de inducir un aumento en la expresión de SSA/Ro52^{17,18} y la producción de autoanticuerpos¹⁹. Entonces, los rayos UV pueden tener efectos pleiotrópicos

que, en última instancia, pueden conducir a la inducción de IFN tipo I y LEC¹². El humo del cigarrillo puede promover la activación de neutrófilos y NETosis (proceso de muerte celular con extrusión de material nuclear e histonas) para impulsar la maduración y activación de las células dendríticas plasmocitoides (DCps)^{18,20}.

Otro factor recientemente identificado como posible desencadenante son las bacterias como el *Staphylococcus aureus*²¹.

Mecanismos implicados en la reactivación crónica de la respuesta inmune innata y perpetuación del ciclo

Una vez liberados los ácidos nucleicos (ARN y/o ADN), principalmente de los queratinocitos que han muerto, se pueden formar complejos inmunes con los autoanticuerpos (secretados por células plasmáticas) que luego son endocitados a través de CD32. El ácido nucleico es reconocido por receptores endosomales tipo Toll (como TLR3, TLR7 y TLR9) y se induce la producción de IFN de tipo I y tipo III y otras citocinas proinflamatorias. Este mecanismo es el principal en las CDps. Los ácidos nucleicos también pueden ingresar a una célula por lipofección a través de proteínas naturales (como el péptido antimicrobiano catelicidina), ser reconocidos por RRP's citosólicos, activar la vía cGAS-STING e igualmente inducir la producción de IFN y citocinas. Durante el estrés celular o la deficiencia de una ADNasa citosólica, la TREX1, los ácidos nucleicos pueden acumularse en el citosol y activar los RRP's citosólicos directamente. La activación constante de la respuesta inmune innata también induce el aumento en la expresión de autoantígenos nucleares (principalmente, el SSA/Ro52). Los autoantígenos son reconocidos y presentados por las células presentadoras de antígeno, con la posterior producción de células T citotóxicas y células plasmáticas productoras de autoanticuerpos; ambos efectores son autoantígeno - específicos^{13,14,19}. Los auto-antígenos también permiten la activación de CDs y se induce la producción de IFN tipo I¹².

Rol de los queratinocitos

Los queratinocitos producen IFNs del tipo I y III (IFN- κ e IFN- γ , respectivamente) además de citocinas y quimiocinas proinflamatorias reguladas por IFN (mecanismo autocrino). Las quimiocinas secretadas CXCL9, CXCL10 y CXCL11 se unen a CXCR3 e inician el reclutamiento e inducción de TCD8+ a la lesión, que favorece la muerte de queratinocitos probablemente por necroptosis. Los ácidos nucleicos liberados pueden seguir las rutas mencionadas anteriormente (endocitosis por CD32 o por lipofección),

incluso en queratinocitos sanos, con el posterior aumento en la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias; continuando con el ciclo^{13,14}.

Entonces, la iniciación y persistencia de LEC radica principalmente en las CDps, los IFNs de tipo I (secretados por las CDps y queratinocitos) y III (principalmente, el IFN- γ secretado por queratinocitos), los queratinocitos, la NETosis (que estimula la activación de las CDps), linfocitos T CD4⁺ y CD8⁺ (estos últimos son los principales causantes de la muerte de los queratinocitos), linfocitos NK y NKT, linfocitos B (incluyendo las células plasmáticas y la producción de autoanticuerpos), otras interleucinas asociadas a LEC (IL-12, IL-18, IL-21 e IL-23) y macrófagos (que fagocitan los autoantígenos liberados y estimulan la respuesta adaptativa)^{12,17}. Se ha reportado que los linfocitos CD4⁺ Th17, Th 22 y T reguladores tienen un rol en la patogénesis del LEC²². Al parecer, las tres familias de IFN parecen contribuir a la patogénesis sugiriendo que LEC es una interferonopatía adquirida¹⁷. De los tres tipos de IFN, los del tipo I son los principalmente producidos en células inmunes y residentes de la piel, al censar los ácidos nucleicos liberados por la muerte de queratinocitos. Esta vía parece ser la más importante dentro de la inmunopatogénesis del LEC²³.

Rol de los miARNs

Los miARN son una clase de ARN “pequeños” no codificantes que modulan la expresión génica a nivel postranscripcional. Se unen al ARN mensajero objetivo y lo llevan a la represión traslacional o a la degradación. Los miARN regulan diversos procesos fisiológicos, y su desregulación puede originar respuestas inmunitarias anómalas y una posterior autoinmunidad²⁴. Los niveles circulantes de miR-150, miR-1246, miR-21, miR-23b y miR-146 son bajos en los pacientes con LEC. Se sugiere que la expresión disminuida de estos miARNs contribuye al estado pro-inflamatorio. Diferentes miARN están asociados a la presencia de diferentes subpoblaciones celulares periféricas y cutáneas (por ejemplo, en LECS, miR-23b y miR1246 promovieron una respuesta periférica Th2 y Th1 mientras que en LED, miR-1246 se asoció con infiltrados de células B productoras de IL-10). Además, estos miARNs también participan en las vías de señalización RRP, JAK STAT, NF- κ B y MAPK, todas involucradas en la generación de una respuesta inmune²⁵. Sin embargo, también se ha reportado que una sobreexpresión de miR-31 y miR-485-p contribuye a las lesiones en LED al regular la producción de mediadores inflamatorios y atraer neutrófilos y monocitos²⁶.

Patogénesis en LEDC

En el caso de LED, la activación de las CDps por TNF- α e IL-1, después de la exposición a los rayos UV, provoca la liberación de IFN- α . Esta estimula a los Th1 a liberar IFN- γ , la cual es la principal citocina que inicia la activación de la vía JAK STAT, principalmente en los queratinocitos. El resultado final es el aumento en la producción de CXCL9 y CXCL10, que actúan como quimiocinas y al unirse a CXCR3, provocan la activación de las células T CD8⁺, que luego destruirán a los queratinocitos²⁷.

LEC inducido por fármacos

Los mecanismos inductores de LEC propuestos consisten en una fotosensibilización y citotoxicidad aumentada por el fármaco, unión del fármaco a proteínas con posterior generación de una respuesta autoinmune, una desregulación de células T, una hipometilación de células T y por último, la formación de trampas extracelulares del neutrófilo (y la disminución en su degradación). En el caso de los agentes anti-TNF- α se han propuesto los siguientes mecanismos: 1) Un incremento en la producción de interferón-alfa secundaria a la inhibición de TNF- α , ya que normalmente TNF- α inhibe la producción de IFN- α ; 2) Disminución de la producción de interferón-gamma (que causa inhibición de la actividad citotóxica de las células T) con el secundario aumento en la producción de anticuerpos por las células B; y 3) Disminución en la apoptosis¹⁶.

Algunos fármacos que pueden inducir LEC son del tipo antihipertensivos, inhibidores de la bomba de protones, antifúngicos, antiepilépticos, estatinas, antihistamínicos, antibióticos, analgésicos no esteroideos, quimioterápicos, antidepresivos, biológicos, entre otros. Generalmente los fármacos inducen LECS; y en pocos casos, LECC. Véase la referencia 16 para una lista detallada con los fármacos pertenecientes a cada familia. Fue reportado que terbinafina es el fármaco con más posibilidades de inducir LECS, seguido de los agentes anti-TNF- α ²⁸. Otros fármacos recientemente identificados como inductores de LEC son el timolol (un beta-bloqueador de uso tópico)²⁹, el olmesartán (un antagonista de los receptores de angiotensina II)³⁰ y probablemente existan muchos más.

Por último, se sugiere que el LEC probablemente incremente el riesgo cardiovascular, pero los estudios actuales reportan resultados no consistentes³¹.

Manifestaciones clínicas

La tabla 2, resume las manifestaciones clínicas basadas en una amplia revisión de autores y reportes^{5,7,13,32-39}

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de LEC.

Subtipo de LEC	Lesión característica	Áreas afectadas	Características particulares	Histología	Fotosensibilidad	Secuela	Asociación con LES
LECA (~15%)	LECA localizado (~90-95%) Erupción en mariposa: máculas, pápulas y placas eritematosas pequeñas y discretas o un eritema congestivo más extendido	Áreas centrales de la cara	No afecta los pliegues nasolabiales y regiones periorbitarias	Cambios vacuolares en queratinocitos basales. En la dermis superior se observan edema, pequeñas hemorragias y un infiltrado leve de linfocitos. Se puede visualizar el engrosamiento de la membrana basal, constituida principalmente por colágeno tipo IV y VII.	+++	No	++++
	LECA generalizado (~5 - 10%) Erupción maculopapular: Máculas y pápulas generalizadas	Brazos, codos, hombros, rodillas y tronco	No afecta los nudillos	Los cambios vacuolares basales, la atrofia epidérmica, el edema dérmico y el depósito de mucina son más intensos que en el LEDC. La hiperqueratosis, la atrofia pilosebácea, el taponamiento folicular, el engrosamiento de la membrana basal y el infiltrado celular son menos prominentes en la LECS.			
LECS (~8%)*	LECS anular (~42%) Máculas o pápulas que muestran una extensión periférica con curación central	Tórax, escote, espalda, cuello, brazos, antebrazos y dorso de las manos	Con menos frecuencia, puede presentarse en las extremidades como eritrodermia exfoliativa o con lesiones vesiculobullosas en la periferia de las placas	Patrón de reacción liquenoide (dermatitis de interfase) y un infiltrado dérmico superficial y profundo de células inflamatorias, con un infiltrado perianexial significativo. La reacción liquenoide toma la forma de cambio vacuolar con cuerpos de Civatte (queratinocitos apoptóticos)	+++	No	+++
	LECS papuloescamoso o psoriasiforme (~38%) Pápulas o placas uniformemente papuloescamosas o psoriasiformes						
LECC (~73%)	LEDC (~80-85%) Pápulas o placas redondeadas, eritematosas, cubiertas por una descamación adherida de intensidad variable	Localizado (~70%): área arriba del cuello fotoexpuesta (piel de la cabeza y cara) Generalizado (~30%): lesiones por encima y por debajo del cuello. También pueden localizarse en las mucosas o semimucosas, con más frecuencia en la semimucosa labial	Los fumadores con deficiencia del complemento pueden desarrollar de forma característica una afectación del dorso de las manos. No afecta el surco nasogeniano	Patrón de reacción liquenoide (dermatitis de interfase) y un infiltrado dérmico superficial y profundo de células inflamatorias, con un infiltrado perianexial significativo. La reacción liquenoide toma la forma de cambio vacuolar con cuerpos de Civatte (queratinocitos apoptóticos)	++	Si	Localizado: + Generalizado: ++
	LE hipertrófico o verrugoso (~2%) Placas o nódulos eritematosos, gruesos, indurados, con gran hiperqueratosis	Superficie extensora de brazos y piernas, parte superior de la espalda y la cara	Cuando compromete las palmas o plantas produce una queratodermia localizada o parcialmente difusa	Marcada acantosis, hiperqueratosis, la membrana basal puede estar ausente o fragmentada en unas áreas y engrosada en otras, además de evidenciar hiperplasia pseudoepiteliomatosa	+	Si	+
	LE mucoso Máculas eritematosas, ampollas y erosiones	Boca, pero puede afectar cualquier área mucosa (nasal, conjuntival y anogenital)	Las lesiones cicatriciales de la mucosa pueden imitar un patrón en panal	Mucositis de interfase: la vacuolización y necrosis de los queratinocitos basales, engrosamiento de la membrana basal, incontinencia pigmentaria e infiltrado linfocitario en la unión dermoepidérmica	?	Si	Desconocido
	LE profundo o paniculitis lúpica (~3 - 5%) Placas o nódulos dermohipodérmicos indurados y dolorosos	Muslos, la parte superior de los brazos o la zona de las mejillas de la cara	Evoluciona con fibrosis, depresión y cicatrización de la piel	Paniculitis lobulillar con infiltrado linfocítico prominente y depósito de mucina entre haces de colágeno. Es frecuente la observación de polvo nuclear linfocítico	-	Si	+
	LE tumidus o papulomucinoso Pápulas o placas eritematosas, de aspecto succulento, parecido a una urticaria, con superficie lisa rojiza o violácea que pueden presentar un aspecto anular y en forma de arco	Cara, la parte superior de la espalda y la zona en V del cuello	No presenta descamación, taponos foliculares ni atrofia	Patrón característico de infiltrados linfocíticos perivasculares y perianexiales en la dermis papilar y reticular y depósitos de mucina prominentes. La afectación de la zona basal es casi ausente, al igual que los signos de afectación epidérmica	++++	No	+
	LE de sabañones Pápulas o placas eritematosas a violáceas	Puntas de los dedos de las manos o los pies, como el pliegue de la uña (zonas acrales)	Se acompaña del fenómeno de Raynaud	Epidermis atrófica, a veces hiperqueratosis folicular y vacuolización de la zona de la membrana basal.	-	Si	Desconocido

LECA: *Lupus eritematoso cutáneo agudo*; LECS: *Lupus eritematoso cutáneo subagudo*; LECC: *Lupus eritematoso cutáneo crónico*; LEDC: *Lupus eritematoso discoide clásico*. Además del sol, entre los factores desencadenantes se encuentra un amplio listado de fármacos, la mayoría de ellos con acción fotosensibilizante*. Correlación entre manifestación cutánea específica y enfermedad sistémica: + (rara vez se correlaciona), ++ (a veces se correlacionan), +++ (generalmente se correlacionan), ++++ (siempre hay correlación)

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, inmunológicas e histopatológicas⁴⁰. El rol de los autoanticuerpos en el LEC aún no está del todo establecido. La expresión de Anti-SSA/Ro y Anti-SSB/La confiere una mayor predisposición a lupus discoide y a fotosensibilidad. Los pacientes con anticuerpos anti-Smith, anti ribonucleoproteína y anticuerpos antifosfolípidos tienen mayor prevalencia de brote malar³³. Por ello, en la Tabla 3, se detallan los hallazgos serológicos en los subtipos de LEC, mencionados anteriormente.

Con el diseño y la validación del Índice de gravedad y área de la enfermedad de lupus eritematoso cutáneo (en inglés, CLASI) completos, el trabajo se ha centrado en aplicaciones prácticas de CLASI, particularmente para su uso en ensayos clínicos. Las puntuaciones cuantificadas permiten una medida objetiva de la carga de enfermedad, que se puede utilizar para estandarizar las evaluaciones de los pacientes. Por ello, en la Tabla 4 presentamos la clasificación de LEC según severidad de la misma basada en el score de CLASI⁴¹.

TRATAMIENTO

Existe una amplia variedad de estrategias disponibles para el manejo de LEC⁴² y podemos clasificarlas en no farmacológicas (con pocos o ninguna reacción adversa) y farmacológicas (cuyo uso dependerá de la gravedad y respuesta del paciente, esto debido a que pueden ocasionar reacciones adversas), estos últimos pueden subdividirse en tópicos y sistémicos.

El enfoque aquí abordado es el sugerido por los autores en base a la revisión de la literatura y resumida en la Figura N° 1.

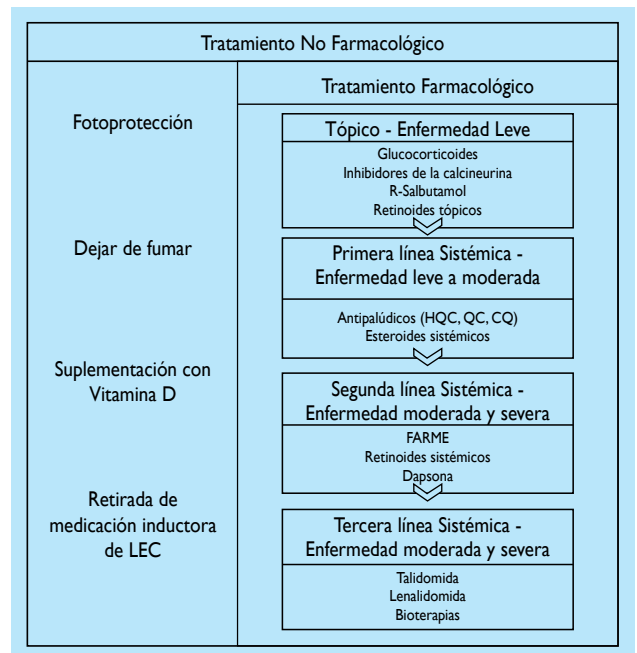


Figura N° 1. Algoritmo para el tratamiento de LEC

Tratamientos no farmacológicos

Aunque los tratamientos farmacológicos han mejorado mucho los pronósticos del LEC, estos medicamentos pueden tener un profundo impacto en la calidad de vida del paciente⁴³, pues fallan en satisfacer necesidades como el manejo de la fatiga, el dolor y los síntomas psicológicos⁴⁴. Visto de este modo, las terapias no farmacológicas son opciones complementarias importantes⁴⁵. Alentar a los pacientes a adoptar medidas preventivas es esencial para el tratamiento eficaz a largo plazo de esta enfermedad.

Fotoprotección

La protección contra los rayos UV es un componente fundamental en cualquier plan de tratamiento⁴⁶ ya que las lesiones de LEC pueden verse agravadas por la exposición al sol^{47,48}. Limitar la exposición al sol, elegir ropa adecuada,

Tabla 3. Hallazgos serológicos en los subtipos de lupus eritematoso cutáneo (LEC).

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

Fuente: Diagnóstico y Tratamiento de Lupus Eritematoso Mucocutáneo México: Secretaría de Salud, 2011

Tabla 4. Gravedad de la enfermedad según la puntuación de actividad CLASI.

	Rango de puntuación de actividad CLASI	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
▲ Medio	0-9	93	78
▲ Moderado	10-20	-	-
▲ Severo	21-70	80	95

Fuente: Klein, R. S., Morganroth, P.A., & Werth, V.P. (2010). Cutaneous lupus and the Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index instrument. Rheumatic diseases clinics of North America, 36(1), 33-47. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2009.12.001>

así como el adecuado uso de protector solar son esenciales⁴⁹. Es necesario aclarar que no debe haber preocupación por la seguridad de algunos protectores solares químicos o físicos pues investigaciones recientes respaldan la seguridad de estos como herramientas efectivas para prevenir los daños por radiación UV⁵⁰.

Suplementación de vitamina D

Las medidas de protección solar podrían llevar a riesgo de deficiencia de vitamina D por lo que su suplementación podría resultar beneficioso⁵¹. En efecto, algunas investigaciones demuestran que la suplementación con vitamina D se asocia con una expresión reducida de mediadores proinflamatorios como el TNF- α , una mayor expresión cutánea del mediador antiinflamatorio arginasa-1, reparación de la barrera cutánea⁵² e incluso se ha observado la reducción de la producción de IFN- γ e IL-17 por parte de las células T⁵³.

Suspensión de tabaco

Se ha identificado al tabaquismo como un importante factor de riesgo para el fracaso del tratamiento del LEC⁵⁴. El tabaquismo empeora la gravedad de la enfermedad en LEC⁵⁵ y algunos estudios sugieren que interfiere con la eficacia de los medicamentos antipalúdicos^{56,57}, este impacto puede deberse a un aumento de la gravedad de la enfermedad más que a la resistencia en los fumadores⁵⁷.

Todo esto sugiere que los pacientes con LEC y fumadores requerirían un tratamiento multimodal o dosis más altas de medicamentos para controlar la enfermedad⁵⁸.

Suspensión de fármacos inductores de LEC

El LEC inducido por fármacos incluye no solo el LECS, sino también, aunque menos común, el LECC^{59,60}. Las erupciones cutáneas suelen desaparecer cuando se suspende el fármaco desencadenante, es por esto que el tratamiento farmacológico debe reservarse solamente para los casos resistentes⁶¹. La identificación y suspensión de la medicación implicada es la piedra angular del tratamiento.

Tratamiento farmacológico

Una descripción exhaustiva de todos los tratamientos farmacológicos está fuera del alcance de esta revisión, sin embargo existen otras excelentes revisiones^{1,2,62,63} que analizan aspectos importantes de las opciones terapéuticas que mostraremos resumidamente aquí.

Tópico

El tratamiento sugerido para las lesiones de LEC localizadas debe incluir glucocorticoides tópicos escogidos en base a la

ubicación de la lesión y la gravedad de la enfermedad⁴⁶. Considerando las reacciones adversas asociadas con su uso a largo plazo, su aplicación en lesiones faciales o en tratamientos extensivos es desaconsejado⁶⁴.

Los inhibidores de la calcineurina tópicos (tacrolimus al 0,1% y pimecrolimus al 0,3%) se pueden utilizar como una alternativa a largo plazo o un complemento a los glucocorticoides tópicos, especialmente en áreas con piel fina, como la cara⁶⁵. La mayoría de las lesiones de LECA y LECC responden bien a este tratamiento, pero solo se observan efectos menores en las lesiones de LECS y LET⁶⁶.

Otros agentes tópicos con uso informado en LEC incluyen R-Salbutamol al 0.5%⁶⁷, retinoides tópicos, imiquimod⁶⁸, clindamicina⁶⁹ e inhibidores de la JAK tópicos⁷⁰. Las inyecciones intralesionales de triamcinolona pueden ser beneficiosas en pacientes con LEC localizado refractario⁷¹.

Tratamiento sistémico

Para la enfermedad grave y cuando los agentes tópicos son ineficaces, los agentes sistémicos deben considerarse, previo un análisis de riesgo-beneficio, por las posibles reacciones adversas⁷².

Primera línea de tratamiento: Antipalúdicos y Glucocorticoides sistémicos

Los antipalúdicos como la hidroxicloroquina (HCQ), quinacrina y cloroquina son los tratamientos sistémicos de primera línea para los casos más graves de LEC, administrarse de acuerdo con el peso corporal del paciente^{1,46,64}; la HCQ es típicamente el tratamiento de elección⁷³. La retinopatía sigue siendo la complicación más preocupante del uso de antipalúdicos, especialmente con HCQ y cloroquina^{74,75}.

Otro fármaco de primera línea recomendado en el tratamiento de LEC son los glucocorticoides sistémicos^{63,72}, sin embargo su uso se asocia con efectos secundarios importantes, que incluyen infecciones, hipertensión, hiperglucemia, osteoporosis, necrosis avascular, miopatía, cataratas y glaucoma^{76,77}.

Segunda línea de tratamiento: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), retinoides y dapsone

Las opciones pueden ser metotrexato⁷⁸, micofenolato⁷⁹, ciclofosfamida⁸⁰ y azatioprina⁸¹. El metotrexato actúa reduciendo los niveles de citocinas inflamatorias, particularmente IL-1, IL-6 y TNF- α y aumentando los niveles de IL-10 e IL-4, lo que promueve los efectos de las citocinas Th2 que pueden ser protectoras contra las manifestaciones

autoinmunes⁸². Algunos estudios también apoyan el uso de los retinoides (Alitretinoína⁸³ e isotretinoína⁸⁴), sin embargo, estos agentes están contraindicados en mujeres en edad fértil, limitando su idoneidad en muchos pacientes con LEC⁸⁵. Por otro lado, reportes de caso continúan apoyando el uso de dapsona para LEC^{86,87}, aunque se sugiere no administrar dapsona a pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa debido a un mayor riesgo de hemólisis y metahemoglobinemia⁸⁵.

Tercera línea de tratamiento: Talidomida y lenalidomida

El tratamiento con talidomida presenta una excelente tasa de respuesta entre los diferentes subtipos de LEC⁸⁸. Este fármaco posee actividad inmunosupresora y antiangiogénica, inhibe la liberación de TNF- α de los monocitos y modula la acción de otras citocinas, además de presentar propiedades fotoprotectoras, pudiendo incluso inhibir la apoptosis de queratinocitos inducida por rayos UVB⁸⁹. Sin embargo su uso es limitado debido a su alta toxicidad⁹⁰, las posibles reacciones adversas que incluyen alta teratogenicidad⁹¹, neuropatías periféricas⁹² y eventos tromboembólicos⁹³.

La lenalidomida parece ser una alternativa prometedora al contar con una menor frecuencia de reacciones adversas relacionadas a neuropatías en comparación con la talidomida⁹⁴.

BIOTERAPIAS

Gracias a nuestra comprensión cada vez más profunda de la patogenia del LEC, la terapia biológica dirigida se ha convertido en un tratamiento prometedor, especialmente para pacientes que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales ya descritos⁹⁵.

Los agentes biológicos prometen ser un componente clave en el tratamiento; los posibles objetivos de estos fármacos incluyen las células B (rituximab⁹⁶ y belimumab⁹⁷), la inhibición de la vía JAK-STAT o la inhibición de las citocinas, incluidas el IFN- α . (sifalimumab⁹⁸ y anifrolumab⁹⁹), IL-6 (sirukumab¹⁰⁰) e IL-12/23 (ustekinumab¹⁰¹).

CONCLUSIONES

La patogénesis de LEC se basa en una disregulación en la respuesta inmune innata y adaptativa, cuyo eje principal es el interferón de tipo I, producida por desencadenantes ambientales en personas genéticamente susceptibles. El diagnóstico es guiado generalmente por las manifestaciones clínicas y hallazgos histológicos; CLASI es usado para catalogar gravedad de la enfermedad. No hay fármacos aprobados por la FDA, pero existen tratamientos farmacológicos y no farmacológicos establecidos que son

efectivos para la mayoría de pacientes. Los mecanismos inmunes subyacentes a la enfermedad, factores de riesgo y potenciales tratamientos se han estudiado extensamente, sin embargo, aún falta comprender parte de la patogénesis y en base a ello, poder identificar nuevas dianas terapéuticas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chang J, Werth VP. Therapeutic options for cutaneous lupus erythematosus: recent advances and future prospects. *Expert Rev Clin Immunol*. octubre de 2016;12(10):1109-21.
2. Chen KL, Krain RL, Werth VP. Advancing understanding, diagnosis, and therapies for cutaneous lupus erythematosus within the broader context of systemic lupus erythematosus. *F1000Research*. 2019;8.
3. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun*. marzo de 2014;48-49:14-9.
4. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. abril de 1981;4(4):471-5.
5. Ribero S, Sciascia S, Borradori L, Lipsker D. The Cutaneous Spectrum of Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. diciembre de 2017;53(3):291-305.
6. Méndez-Flores S, Tinoco-Fragoso F, Hernández-Molina G. Lupus eritematoso cutáneo, una entidad multidimensional. *Rev Mex Inst Mex Seguro Soc*. :8.
7. Kuhn A, Ruzicka T. Classification of Cutaneous Lupus Erythematosus. En: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editores. *Cutaneous Lupus Erythematosus* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005 [citado 11 de noviembre de 2020]. p. 53-7. Disponible en: https://doi.org/10.1007/3-540-26581-3_5
8. Cohen AS, Canoso JJ. Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus--status 1972. *Arthritis Rheum*. octubre de 1972;15(5):540-3.
9. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. noviembre de 1982;25(11):1271-7.
10. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. septiembre de 1997;40(9):1725.
11. Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlates. *Lupus*. agosto de 2010;19(9):1050-70.
12. Patel J, Borucki R, Werth VP. An Update on the Pathogenesis of Cutaneous Lupus Erythematosus and Its Role in Clinical Practice. *Curr Rheumatol Rep*. 26 de agosto de 2020;22(10):69.
13. Wenzel J. Cutaneous lupus erythematosus: new insights into pathogenesis and therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol*. septiembre de 2019;15(9):519-32.
14. Garelli CJ, Refat MA, Nanaware PP, Ramirez-Ortiz ZG, Rashighi M, Richmond JM. Current Insights in Cutaneous Lupus Erythematosus Immunopathogenesis. *Front Immunol*. 2020;11:1353.
15. Biazar C, Siggas J, Patsinakidis N, Ruland V, Amler S, Bonsmann G, et al. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev*. enero de 2013;12(3):444-54.
16. Borucki R, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus induced by drugs - novel insights. *Expert Rev Clin Pharmacol*. enero de 2020;13(1):35-42.
17. Little AJ, Vesely MD. Cutaneous Lupus Erythematosus: Current and Future Pathogenesis-Directed Therapies. *Yale J Biol Med*. marzo de 2020;93(1):81-95.
18. Qiu S-L, Zhang H, Tang Q-Y, Bai J, He Z-Y, Zhang J-Q, et al. Neutrophil extracellular traps induced by cigarette smoke activate plasmacytoid dendritic cells. *Thorax*. diciembre de 2017;72(12):1084-93.
19. Zhou X, Yan J, Lu Q, Zhou H, Fan L. The pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus: The aberrant distribution and function of different cell types in skin lesions. *Scand J Immunol*. 12 de julio de 2020;e12933.
20. White PC, Hirschfeld J, Milward MR, Cooper PR, Wright HJ, Matthews JB, et al. Cigarette smoke modifies neutrophil chemotaxis, neutrophil extracellular trap formation and inflammatory response-related gene expression. *J Periodontol Res*. agosto de 2018;53(4):525-35.
21. Sirobhushanam S, Parsa N, Reed TJ, Berthier CC, Sarkar MK, Hile GA, et al. Staphylococcus aureus Colonization Is Increased on Lupus Skin Lesions and Is Promoted by IFN-Mediated Barrier Disruption. *J Invest Dermatol*. mayo de 2020;140(5):1066-1074.e4.
22. Zhang Y-P, Wu J, Han Y-F, Shi Z-R, Wang L. Pathogenesis of cutaneous lupus erythema associated with and without systemic lupus erythema. *Autoimmun Rev*. julio de 2017;16(7):735-42.

23. Günther C. Nucleic Acid Immunity in the Pathogenesis of Cutaneous Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2019;10:1636.
24. Dai R, Ahmed SA. MicroRNA, a new paradigm for understanding immunoregulation, inflammation, and autoimmune diseases. *Transl Res J Lab Clin Med.* abril de 2011;157(4):163-79.
25. Méndez-Flores S, Furuzawa-Carballeda J, Hernández-Molina G, Ramírez-Martínez G, Regino-Zamarripa NE, Ortiz-Quintero B, et al. MicroRNA Expression in Cutaneous Lupus: A New Window to Understand Its Pathogenesis. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:5049245.
26. Solé C, Domingo S, Ferrer B, Moliné T, Ordi-Ros J, Cortés-Hernández J. MicroRNA Expression Profiling Identifies miR-31 and miR-485-3p as Regulators in the Pathogenesis of Discoid Cutaneous Lupus. *J Invest Dermatol.* enero de 2019;139(1):51-61.
27. Kahn JS, Deverapalli SC, Rosmarin DM. JAK-STAT signaling pathway inhibition: a role for treatment of discoid lupus erythematosus and dermatomyositis. *Int J Dermatol.* agosto de 2018;57(8):1007-14.
28. Grönhagen CM, Fored CM, Linder M, Granath F, Nyberg F. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. *Br J Dermatol.* agosto de 2012;167(2):296-305.
29. Bilewicz-Stebel M, Miziolek B, Bergler-Czop B, Stańkowska A. Drug-induced Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus Caused by a Topical Beta Blocker - Timolol. *Acta Dermatovenerol Croat ADC.* abril de 2018;26(1):44-7.
30. Gray T, Segars K, Farsi M, Ross R, Miller R. Drug-induced anti-RO positive subacute cutaneous lupus in a man treated with olmesartan. *Dermatol Online J [Internet].* 15 de diciembre de 2019;25(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32045161/>
31. Guo LN, Nambudiri VE. Cutaneous lupus erythematosus and cardiovascular disease: current knowledge and insights into pathogenesis. *Clin Rheumatol.* 5 de julio de 2020;
32. Bielsa Marsol I, Rodríguez Caruncho C. Manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso. *Inmunología.* 1 de julio de 2010;29(3):100-10.
33. Lin JH, Dutz JP, Sontheimer RD, Werth VP. Pathophysiology of Cutaneous Lupus Erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol.* octubre de 2007;33(1-2):85-106.
34. Kuhn A, Wenzel J, Bijl M. Lupus erythematosus revisited. *Semin Immunopathol.* enero de 2016;38(1):97-112.
35. Grönhagen CM, Nyberg F. Cutaneous lupus erythematosus: An update. *Indian Dermatol Online J.* enero de 2014;5(1):7-13.
36. Werth VP. Clinical manifestations of cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* junio de 2005;4(5):296-302.
37. Fiehn C. Familial Chilblain Lupus - What Can We Learn from Type I Interferonopathies? *Curr Rheumatol Rep.* 26 de agosto de 2017;19(10):61.
38. Hejazi EZ, Werth VP. Cutaneous Lupus Erythematosus: An Update on Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* abril de 2016;17(2):135-46.
39. Huang C-F, Wang W-M, Chiang C-P. Scaly Ear Rash as the Herald of a Young Girl with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Dermatol.* diciembre de 2011;23(Suppl 3):S333-7.
40. Leandro-Sandi V, López-Sáenz JG, Quesada-Musa C. Lupus eritematoso cutáneo: una revisión bibliográfica. :8.
41. Klein RS, Morganroth PA, Werth VP. Cutaneous Lupus and the Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index Instrument. *Rheum Dis Clin N Am.* febrero de 2010;36(1):33-51.
42. Fairley JL, Oon S, Saracino AM, Nikpour M. Management of cutaneous manifestations of lupus erythematosus: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* febrero de 2020;50(1):95-127.
43. Blake SC, Daniel BS. Cutaneous lupus erythematosus: A review of the literature. *Int J Womens Dermatol.* diciembre de 2019;5(5):320-9.
44. Ogunsanya ME, Brown CM, Lin D, Imarhia F, Maxey C, Chong BF. Understanding the disease burden and unmet needs among patients with cutaneous lupus erythematosus: A qualitative study. *Int J Womens Dermatol.* septiembre de 2018;4(3):152-8.
45. Fangtham M, Kasturi S, Bannuru RR, Nash JL, Wang C. Non-pharmacologic therapies for systemic lupus erythematosus. *Lupus.* mayo de 2019;28(6):703-12.
46. Borucki R, Werth VP. Expert Perspective: An Evidence-Based Approach to Refractory Cutaneous Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* noviembre de 2020;72(11):1777-85.
47. Gutmark EL, Lin DQ, Bernstein I, Wang SQ, Chong BF. Sunscreen use in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* septiembre de 2015;173(3):831-4.
48. Zahn S, Graef M, Patsinakidis N, Landmann A, Surber C, Wenzel J, et al. Ultraviolet light protection by a sunscreen prevents interferon-driven skin inflammation in cutaneous lupus erythematosus. *Exp Dermatol.* julio de 2014;23(7):516-8.
49. Kuhn A, Gensch K, Haust M, Meuth A-M, Boyer F, Dupuy P, et al. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: A randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *J Am Acad Dermatol.* enero de 2011;64(1):37-48.
50. Young AR, Claveau J, Rossi AB. Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. *J Am Acad Dermatol.* marzo de 2017;76(3):S100-9.
51. Cutillas-Marco E, Marquina-Vila A, Grant W, Vilata-Corell J, Morales-Suárez-Varela M. Vitamin D and cutaneous lupus erythematosus: effect of vitamin D replacement on disease severity. *Lupus.* junio de 2014;23(7):615-23.
52. Scott JF, Das LM, Ahsanuddin S, Qiu Y, Binko AM, Traylor ZP, et al. Oral Vitamin D Rapidly Attenuates Inflammation from Sunburn: An Interventional Study. *J Invest Dermatol.* octubre de 2017;137(10):2078-86.
53. Drozdenko G, Heine G, Worm M. Oral vitamin D increases the frequencies of CD38 + human B cells and ameliorates IL-17-producing T cells. *Exp Dermatol.* febrero de 2014;23(2):107-12.
54. Szczęch J, Samotij D, Werth VP, Reich A. Trigger factors of cutaneous lupus erythematosus: a review of current literature. *Lupus.* julio de 2017;26(8):791-807.
55. Piette EW. Impact of Smoking in Cutaneous Lupus Erythematosus. *Arch Dermatol.* 1 de marzo de 2012;148(3):317.
56. Kuhn A, Sigges J, Biazar C, Ruland V, Patsinakidis N, Landmann A, et al. Influence of smoking on disease severity and antimalarial therapy in cutaneous lupus erythematosus: analysis of 1002 patients from the EUSCLE database. *Br J Dermatol.* septiembre de 2014;171(3):571-9.
57. Chasset F, Francés C, Barete S, Amoura Z, Arnaud L. Influence of smoking on the efficacy of antimalarials in cutaneous lupus: A meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol.* abril de 2015;72(4):634-9.
58. Arévalo-Bermúdez M del P, Paradela S, Balboa-Barreiro V, Fonseca E. Cutaneous lupus erythematosus: factors related to cutaneous activity and damage in a cohort of 260 patients from A Coruña, Spain. *Lupus.* agosto de 2020;29(9):1021-30.
59. He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol.* septiembre de 2018;30(5):490-7.
60. Cohen PR. Chronic cutaneous lupus erythematosus induced by 5-fluorouracil. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2 de agosto de 2020;13(8):917-8.
61. Laurinaviciene R, Sandholdt LH, Bygum A. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus: 88 new cases. *Eur J Dermatol.* enero de 2017;27(1):28-33.
62. Nutan F, Ortega-Loayza AG. Cutaneous Lupus: A Brief Review of Old and New Medical Therapeutic Options. *J Investig Dermatol Symp Proc.* octubre de 2017;18(2):S64-8.
63. Kuhn A, Aberer E, Bata-Csörgő Z, Caproni M, Dreher A, Frances C, et al. S2k guideline for treatment of cutaneous lupus erythematosus - guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* marzo de 2017;31(3):389-404.
64. Rosen JD, Paul S, Maderal A. A review of the evidence and cost of therapies for cutaneous lupus erythematosus. *Lupus.* junio de 2019;28(7):799-805.
65. Shi H, Gudjonsson JE, Kahlenberg JM. Treatment of cutaneous lupus erythematosus: current approaches and future strategies. *Curr Opin Rheumatol.* mayo de 2020;32(3):208-14.
66. Sárdy M, Ruzicka T, Kuhn A. Topical calcineurin inhibitors in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res.* enero de 2009;301(1):93-8.
67. Wulf HC, Ullman S. Discoid and Subacute Lupus Erythematosus Treated With 0.5% R-Salbutamol Cream. *Arch Dermatol [Internet].* 1 de diciembre de 2007 [citado 11 de noviembre de 2020];143(12). Disponible en: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.143.12.1589>
68. Gül Ü, Gönül M, Çakmak SK, Kiliç A, Demiriz M. A case of generalized discoid lupus erythematosus: Successful treatment with Imiquimod cream 5%. *Adv Ther.* septiembre de 2006;23(5):787-92.
69. Newman AJ, Schneider A, Blumetti B, Barr J. Chronic cutaneous lupus erythematosus and topical clindamycin. *BMJ Case Rep.* 23 de septiembre de 2018; bcr-2018-226728.
70. Alves de Medeiros AK, Speeckaert R, Desmet E, Van Gele M, De Schepper S, Lambert J. JAK3 as an Emerging Target for Topical Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Rajasingh J, editor. PLOS ONE.* 6 de octubre de 2016;11(10):e0164080.
71. Okon LG, Werth VP. Cutaneous lupus erythematosus: Diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* junio de 2013;27(3):391-404.
72. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the

- management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* junio de 2019;78(6):736-45.
73. Chasset F, Bouaziz J-D, Costedoat-Chalumeau N, Francés C, Arnaud L. Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* julio de 2017;177(1):188-96.
 74. Yokogawa N, Eto H, Tanikawa A, Ikeda T, Yamamoto K, Takahashi T, et al. Effects of Hydroxychloroquine in Patients With Cutaneous Lupus Erythematosus: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Trial. *Arthritis Rheumatol.* abril de 2017;69(4):791-9.
 75. Mukwikwi E-R, Pineau CA, Vinet E, Clarke AE, Nashi E, Kalache F, et al. Retinal Complications in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Treated with Antimalarial Drugs. *J Rheumatol.* abril de 2020;47(4):553-6.
 76. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, Magder LS, Foster SA, Iikuni N, et al. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing organ damage over time in systemic lupus erythematosus--the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus Sci Med.* 11 de marzo de 2015;2(1):e000066-e000066.
 77. Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Del Campo V, Galindo-Izquierdo M, Uriarte E, Torre-Cisneros J, et al. Bacteremia in Systemic Lupus Erythematosus in Patients from a Spanish Registry: Risk Factors, Clinical and Microbiological Characteristics, and Outcomes. *J Rheumatol.* febrero de 2020;47(2):234-40.
 78. Islam MdN, Hossain M, Haq SA, Alam MN, Ten Klooster PM, Rasker JJ. Efficacy and safety of methotrexate in articular and cutaneous manifestations of systemic lupus erythematosus: Methotrexate in cutaneous and articular SLE. *Int J Rheum Dis.* febrero de 2012;15(1):62-8.
 79. Gammon B, Hansen C, Costner MI. Efficacy of mycophenolate mofetil in antimalarial-resistant cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* octubre de 2011;65(4):717-721.e2.
 80. Raptopoulou A, Linardakis C, Sidiropoulos P, Kritikos H, Boumpas D. Pulse cyclophosphamide treatment for severe refractory cutaneous lupus erythematosus. *Lupus.* mayo de 2010;19(6):744-7.
 81. Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas M, Villarreal-Martinez A, Ocampo-Candiani J, Garza-Garza R, Gomez-Flores M. Azathioprine: its uses in dermatology. *An Bras Dermatol.* septiembre de 2020;S0365059620302191.
 82. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus.* marzo de 2014;23(3):225-35.
 83. Kuhn A, Patsinakidis N, Luger T. Alitretinoin for cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol.* septiembre de 2012;67(3):e123-6.
 84. D'Erme AM, Milanese N, Difonzo EM, Lotti T, Gola M. Treatment of refractory subacute cutaneous lupus erythematosus with oral isotretinoin: A valid therapeutic option. *Dermatol Ther.* mayo de 2012;25(3):281-2.
 85. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options. *J Am Acad Dermatol.* diciembre de 2011;65(6):e195-213.
 86. Klebes M, Wutte N, Aberer E. Dapsone as Second-Line Treatment for Cutaneous Lupus Erythematosus? A Retrospective Analysis of 34 Patients and a Review of the Literature. *Dermatology.* 2016;232(1):91-6.
 87. Zampeli E, Moutsopoulos HM. Dapsone: an old drug effective for subacute cutaneous lupus erythematosus. *Rheumatology.* 1 de mayo de 2019;58(5):920-1.
 88. Chasset F, Tounsi T, Cesbron E, Barbaud A, Francés C, Arnaud L. Efficacy and tolerance profile of thalidomide in cutaneous lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* febrero de 2018;78(2):342-350.e4.
 89. Yuki EFN, Silva CA, Aikawa NE, Romiti R, Heise CO, Bonfa E, et al. Thalidomide and Lenalidomide for Refractory Systemic/Cutaneous Lupus Erythematosus Treatment: A Narrative Review of Literature for Clinical Practice. *JCR J Clin Rheumatol* [Internet]. 29 de octubre de 2019 [citado 10 de noviembre de 2020]; Publish Ahead of Print. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/RHU.0000000000001160>
 90. Baret I, De Haes P. Thalidomide: Still an important second-line treatment in refractory cutaneous lupus erythematosus? *J Dermatol Treat.* 4 de marzo de 2015;26(2):173-7.
 91. Knobloch J, Jungck D, Koch A. The Molecular Mechanisms of Thalidomide Teratogenicity and Implications for Modern Medicine. *Curr Mol Med* [Internet]. 1 de mayo de 2017 [citado 10 de noviembre de 2020];17(2). Disponible en: <http://www.eurekaselect.com/151280/article>
 92. Wang D, Chen H, Wang S, Zou Y, Li J, Pan J, et al. Thalidomide treatment in cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus: a multicenter study in China. *Clin Rheumatol.* junio de 2016;35(6):1521-7.
 93. Cesbron E, Bessis D, Jachiet M, Lipsker D, Cordel N, Bouaziz J-D, et al. Risk of thromboembolic events in patients treated with thalidomide for cutaneous lupus erythematosus: A multicenter retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* julio de 2018;79(1):162-5.
 94. Kindle SA, Wetter DA, Davis MDP, Pittelkow MR, Sciallis GF. Lenalidomide treatment of cutaneous lupus erythematosus: the Mayo Clinic experience. *Int J Dermatol.* agosto de 2016;55(8):e431-9.
 95. Yang B, Zhao M, Wu H, Lu Q. A Comprehensive Review of Biological Agents for Lupus: Beyond Single Target. *Front Immunol.* 2 de octubre de 2020;11:539797.
 96. Vital EM, Wittmann M, Edward S, Md Yusof MY, MacIver H, Pease CT, et al. Brief Report: Responses to Rituximab Suggest B Cell-Independent Inflammation in Cutaneous Systemic Lupus Erythematosus: RITUXIMAB FOR CUTANEOUS LUPUS. *Arthritis Rheumatol.* junio de 2015;67(6):1586-91.
 97. Hahn BH. Belimumab for Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 18 de abril de 2013;368(16):1528-35.
 98. Khamashta M, Merrill JT, Werth VP, Furie R, Kalunian K, Illei GG, et al. Sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* noviembre de 2016;75(11):1909-16.
 99. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, Manzi S, Kalunian KC, Vital EM, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol.* diciembre de 2019;1(4):e208-19.
 100. Szepletowski JC, Nilganuwong S, Wozniacka A, Kuhn A, Nyberg F, van Vollenhoven RF, et al. Phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple intravenous, dose-ascending study of sirukumab in cutaneous or systemic lupus erythematosus: Sirukumab PK and Safety in CLE and SLE. *Arthritis Rheum.* julio de 2013;n/a-n/a.
 101. Romero-Maté A, García-Donoso C, Hernández-Núñez A, Moreno-Torres A, Borbujo-Martínez J. Successful treatment of recalcitrant discoid lupus erythematosus with ustekinumab. *Dermatol Online J.* 2017;23(1):4.

Correspondiente: Dr. Julio E. Valdivia-Silva MD., PhD.
E-mail: jvaldivias@utec.edu.pe