

Capítulo Primero

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad que ataca a diversos órganos de la economía, tiene a su vez, diferentes manifestaciones clínicas e inmunológicas. Dentro de su evolución, presenta periodos de remisiones y de recaídas; incluso varía mucho su desarrollo, pues puede remitir totalmente por largos periodos o para siempre, o bien llevar a la muerte. Sin embargo, a través de los años, quizás por mayor conocimiento de la patogenia, así como del pronóstico, y los nuevos fármacos, incluyendo los biológicos, se modificó la morbi-mortalidad de esta enfermedad.(1)

También es de valor, conocer que las personas aquejadas de lupus eritematoso presentan en muchas ocasiones lesiones cutáneas, y/o mucosas; así sabemos que cuatro criterios diagnósticos de LES son cutáneo-mucosos (Exantema malar, Lupus Discoide, Fotosensibilidad y Úlceras orales) según los criterios de Colegio Americano de Reumatología (ACR, American College of Rheumatology) 1982 y del modificado de 1997; mientras que en los nuevos criterios de clasificación del LES del grupo Internacional de Clínicas Colaboradoras del Lupus Sistémico (SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics) que revisaron y validaron los criterios del ACR, además de los criterios clínicos cutáneos citados, incluyen al Lupus Cutáneo Subagudo, todas las formas de Lupus Cutáneo Crónico y la Alopecia. Esas manifestaciones cutáneo mucosas del lupus eritematoso se clasifican en específicas; es decir que tienen la histología característica de lupus eritematoso, que es la dermatitis de interfase, o bien pueden ser inespecíficas, sin dermatitis de interfase, es decir sin daño de la membrana basal a la anatomía patológica).(1-4)

Las lesiones cutáneas específicas del lupus eritematoso pueden a su vez dividirse en lesiones cutáneas: agudas, subagudas y crónicas. Mientras que las lesiones inespecíficas en piel abarcan una gran cantidad de lesiones que se dividen según tengan o no daño vascular.

Al Identificar de manera adecuada éstas lesiones, tenemos un dato fundamental para el diagnóstico y el manejo de los pacientes lúpicos, puesto que muchas veces esas manifestaciones cutáneas y/o mucosas pueden revelar actividad sistémica.(1, 5)

Por lo antes expuesto, es importante saber sobre todo los aspectos clínicos, los lugares de ubicación de las lesiones dentro de la anatomía, y su posterior evolución.

Muchas veces, para llegar al diagnóstico final, será necesaria una biopsia de piel y/o mucosa, según el caso, para realizar estudio anátomo-patológico habitual, y; si se requiere, con técnicas de inmunofluorescencia directa buscando depósitos específicos, por ejemplo, en la membrana basal. (1, 2, 5)

Es también de vital importancia tener en cuenta la gran diversidad de diagnósticos diferenciales de las lesiones cutáneo-mucosas del lupus eritematoso, como son: las lesiones en piel inducidas por la luz solar, los procesos reactivos inflamatorios, el eritema anular, las otras lesiones de tipo autoinmunitarias, así como también las infecciones en piel y/o mucosas.(5)

En este trabajo buscamos por ello, determinar las características clínicas e histológicas de las lesiones en piel de los pacientes lúpicos que acudieron a la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción (FCM-UNA), a fin de conocer el comportamiento

del lupus eritematoso cutáneo en nuestra población paraguaya; a fin de llegar más rápido al diagnóstico, o tenerlas en cuenta como signo de actividad, por lo tanto instaurar más rápido el tratamiento oportuno.

Capítulo Segundo

2. Objetivos

2.1. Objetivo general.

2.1.1. Describir las características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas de los pacientes con lupus eritematoso con manifestaciones cutáneas que acudieron a la Cátedra de Dermatología de FCM-UNA desde enero de 2008 a diciembre de 2018.

2.2. Objetivos específicos.

2.2.1. Determinar las características clínicas y epidemiológicas de la población estudiada.

2.2.2. Describir las características de las lesiones cutáneas identificadas en los pacientes con lupus eritematoso sistémico.

2.2.3. Describir los hallazgos histopatológicos en cada una de las lesiones cutáneas de los pacientes con lupus eritematoso sistémico.

2.2.4. Relacionar el hallazgo histopatológico con las lesiones halladas.

Capítulo Tercero

3. Marco Teórico Conceptual

3.1. Definición. Definimos al lupus eritematoso sistémico (LES) como una enfermedad autoinmunitaria, crónica y multisistémica.(5)

Es sabido que el lupus eritematoso puede atacar a diversos órganos y sistemas, por ello presenta gran variabilidad de hallazgos clínicos e inmunológicos. Es de evolución variable, con remisiones y exacerbaciones, pudiendo en ocasiones remitir completamente y de forma permanente o llevar a la muerte en casos extremos. La morbi-mortalidad del lupus eritematoso fue cambiando a través de los años, esto se debería a que en la actualidad se conoce más sobre su patogenia, su evolución, pronóstico, y también, hoy en día se cuenta con diversos fármacos para el tratamiento, incluyendo a los inmunosupresores y biológicos. (1)

Como ya lo expusimos es una dolencia autoinmune, inflamatoria, crónica, multifactorial y multiorgánica; con diversas características clínicas, así como con evolución y pronóstico diverso, según el caso. La literatura cita que el 75-80% de las personas lúpicas presentan manifestaciones cutáneas y mucosas. (5)

La patogenia real del lupus eritematoso, es aún desconocida, pero existen datos clínicos que muestran una estrecha asociación de las manifestaciones en piel con la exposición a la radiación ultra violeta (rayos UV); se vio como desencadenante importante la fotosensibilidad. Sabemos que la foto inducción de forma estandarizada con rayos UVA y UVB se tiene como un prototipo importante de evaluación de fotosensibilidad de pacientes con lupus eritematoso cutáneo (LEC) sobre todo. (6)

3.2. Criterios de clasificación. Se cita al LES como una enfermedad que tienen más de 300.000 habitantes en Estados Unidos de América, y a millones de personas alrededor del mundo. Es por eso que para tener datos relevantes de LES tanto para investigación como diagnóstico y evolución, es importante contar con criterios de clasificación de LES. Los más usados son los que fueron hechos por el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés del American College of Rheumatology), los cuales aparecieron por primera vez en el año 1982, luego fueron reevaluadas por un comité de expertos en el año 1997 para sacar de la misma el criterio de las células LE, e incluir dentro del requerimiento inmunológico a los anticuerpos anticardiolipina. Es así que se validaron los criterios ACR de 1982, no así la evaluación de 1997.(2)

Luego de eso, varios investigadores buscaron otro método de análisis estadístico para hacer más finos los criterios de la clasificación de lupus eritematoso sistémico. Es por ello que unos investigadores del departamento de reumatología de la clínica Cleveland, utilizaron el teorema de Bayes, el cual consiste en calcular la probabilidad de un suceso, al tener información de antemano sobre el evento; así analizaron a los pacientes y los sujetos de control de ese departamento, de esa manera poder llegar a criterios útiles para el diagnóstico de LES. (7)

Otro grupo de estudiosos, hicieron el sistema Boston Weighted para poder clasificar el LES, según lo realizado por la clínica Cleveland, pero además incluía los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) y también el daño renal.(2)

Por otro lado, se eliminaron los criterios que podían dar un resultado negativo a la hora del diagnóstico, como lo son el ANA negativo. Además, se re evaluaron algunos puntos, por ejemplo, sinovitis objetiva como definición de artritis. (8)

Los criterios que fueron usados por Sánchez y sus colaboradores, resultaron ser más sensibles, pero menos específicos que los de la ACR.(2)

Otro grupo de investigadores usaron un método estadístico alternativo, el análisis de partición o árbol de clasificación y regresión (CART, por sus siglas en inglés), basado en la utilización intensiva del ordenador para la clasificación de las variables según los diversos cortes analíticos disponibles, considerando el mejor corte para discriminar cada variable. (3)

Otro grupo investigativo usó lo mismo que usó la ACR en 1982, pero este nuevo grupo agregó dos variables más, una de ellas el ANA estandarizado, y la otra una de complemento. Posteriormente, analizaron según la inmunología, divididos en anti ADN de doble cadena (anti ds DNA), anti Smith (anti-Sm), falso positivo para sífilis; y la anemia hemolítica, trombocitopenia y leucopenia incluidas como desordenes hematológicos. Realizando la mejor determinación posible, con esto se llegó a la clasificación correcta de casos y controles. (2)

El grupo Internacional Clínicas Colaboradoras del Lupus Sistémico (SLICC, por sus siglas en inglés del Systemic Lupus International Collaborating Clinics group), que es una organización internacional que investiga la clínica del lupus, produjo materiales que hoy son base de estudios del lupus, como ser el índice de daños SLICC/ACR. Esta organización SLICC, también hizo una revisión de la clasificación del LES, teniendo en cuenta las preocupaciones con los criterios de 1982, hablando también de las limitaciones de la clasificación ACR 1982.(9)

Las preocupaciones sobre la clínica tenida en cuenta para la clasificación ACR 1982, se basan en la duplicación de lesiones muy similares como son el rash malar y la fotosensibilidad, además de no incluir varias lesiones en piel de los pacientes

lúpicos, así como también de signos neurológicos, y el requerimiento de otros métodos para poder cuantificar la proteinuria. Por su parte, con respecto a los datos inmunológicos, no se tuvo en cuenta los bajos niveles de complemento, así como tampoco la imperiosidad de agregar datos sobre aPL. Por encima de todo, la preocupación de que personas sin ningún criterio inmunológico fueran catalogadas como LES, que como ya sabemos es inmunomediada. Es así que, los ensayos clínicos se vieron obligados a poner como regla la existencia de un anticuerpo concerniente al lupus eritematoso sistémico al incluir pacientes, de manera a garantizar la posibilidad de respuesta a los fármacos inmunosupresores. (10)

3.3. Mecanismos patogénicos. Con respecto a los mecanismos patogénicos del LES, sabemos que es una afección autoinmune que puede ser severa, en la cual existe pérdida de la tolerancia inmunológica ante los antígenos nucleares propios, con una respuesta anómala de las células tanto T como B, y la subsecuente liberación de auto anticuerpos. Pero aún hay mucho por aclarar en cuanto a la genética, así como de los reguladores del LES. (11)

Hay una gran relación entre la exposición a los rayos ultravioleta (UV) y las manifestaciones en piel, que se demuestra por la clínica, como ser, la foto sensibilidad, muy importante e la patogénesis del lupus.(6)

Se conoce que la provocación de la foto sensibilidad de manera estandarizada con radiación UVA y UVB es un método sensible y confiable para determinar la fotosensibilidad en las personas con lupus eritematoso cutáneo (LEC). Sabemos que los rayos UV producen muerte celular de manera aberrante en las células epidérmicas, y de esa manera contribuyen a tener células apoptóticas en exceso de manera cutánea en los individuos con LEC.(6)

La transcriptómica es una herramienta moderna, útil para el estudio de la expresión de todo el genoma, y es de consideración para determinar los genes y su función en la biología del afectado. Los ensayos sobre transcriptómica estaban basados sobre todo en los genes codificantes de proteínas; con énfasis a las transcripciones de ARN no codificante (ncRNA); las cuales son moléculas ARN que no traducen proteínas. Por su parte, éstas se clasifican en dos tipos de ncRNA: el largo (lncRNA) y el micro (miRNA), que se presentan como reguladores en muchos mecanismos biológicos. Investigaciones de la asociación del genoma completo (GWAS, por las siglas en inglés), dan lugar a varios factores de riesgo genético para las enfermedades autoinmunes; además, muchos genes pueden dar lugar a mecanismos comunes para desarrollar y dar progreso a esas enfermedades, incluido el LES. (11, 12)

Los más importantes procesos de la biología en la regulación del miRNA son, la diferenciación, proliferación y activación celular; las células involucradas son, linfocitos B, polimorfonucleares, células mononucleares. Las células B tienen un protagonismo en la patogénesis del LES, muy bien conocida, que va desde la mala producción de auto anticuerpos hasta la desregulación de la inmunidad.(13)

Sabemos que, en el lupus, la genética, de por sí sola, no explica toda la enfermedad, por lo que también debemos considerar los factores ambientales.

Los factores ambientales: como ser la radiación ultravioleta, el tabaquismo, las hormonas como los estrógenos y anticonceptivos, ciertos fármacos como procainamida, hidralacina, isoniacida, fenitoina, penicilamina, además de agentes infecciosos como virus y bacterias, nivel socioeconómico y demográfico también son importantes en la activación del lupus, por supuesto en un huésped ya susceptible genéticamente. (14)

3.4. Epidemiología. Para ver la incidencia en Estados Unidos, un grupo de estudiosos investigadores usaron los criterios de la SLICC y de la ACR para investigar incidencia de LES en un condado desde 1993 a 2005, de la cual obtuvieron mayor incidencia de LES al usar la clasificación de SLICC (58 casos) comparados con la clasificación ACR (44 casos), sobre todo con nefritis lúpica aislada, serología alterada y alopecia no cicatricial.(15)

Por su parte, otros investigadores vieron la incidencia y prevalencia de LES en una base nacional de Estados Unidos, con la cual hallaron similar incidencia y prevalencia a estudios previos.(16)

En Estados Unidos hay una incidencia 2,1 veces mayor entre los árabes estadounidenses con una incidencia de 7,6 por 100.000 personas/año, comparados con los caucásicos y afro americanos no árabes. En los Emiratos Árabes, la incidencia de LES es de 8,6 por 100.000/año, similar a datos reportados en Brasil, si bien en nuestro país solo existe una pequeña cohorte registrada, sin especificar la incidencia en nuestro país, creemos podría ser similar a la cohorte brasilera. (14, 15, 17)

A su vez en Europa, otros científicos usaron datos específicos según edad y sexo, para hallar la incidencia de LES en los alemanes, resultando tasas de incidencia en el extremo inferior de otras estimaciones similares de países de Europa, encontrando incidencia de mujeres alemanas en menos del 50% de lo hallado para la población de Francia.(15)

En Dinamarca, según un estudio en base al registro nacional de ese país, se encontró una tasa de incidencia de LES de 2,35 por 100.000. Las tasas de incidencia de lupus y nefritis lúpica de acuerdo al sexo, fueron más altas entre los varones que entre las mujeres.(18)

Según un trabajo realizado para ver la prevalencia e incidencia en niños, se encontró prevalencia de LES de 10 por cada 10.000 niños, siendo la prevalencia de LES 5,3 veces más en niñas que en niños. A su vez, más de un tercio de los niños tenían nefritis lúpica. Así, la prevalencia de nefritis lúpica se estimó en 3,6 por 100.000 niños y 4,5 veces más en niñas que en niños.(19)

3.5. Biomarcadores en el lupus. Los biomarcadores se han asociado a nuevos auto anticuerpos en el LES, pero la importancia clínica y pronóstica no está del todo dilucidada, por ello, lo que más se intenta es, conocer su valor diagnóstico y pronóstico en la práctica clínica diaria, así como poder detectar de manera precoz las afecciones graves, por ejemplo la renal, es así que muchos trabajos procuraron identificar marcadores biológicos que diferencien entre nefritis lúpica activa e inactiva.(20)

Se hizo una prueba en pacientes con LES en actividad con o sin nefritis lúpica activa, para valorar la precisión en el diagnóstico de anti C1q.

Y se observó que los anti C1q tenían mayor especificidad con respecto a los niveles de anti dsDNA o complemento sérico, pero éstos dos últimos parámetros tenían mayor sensibilidad. También otra investigación, demostró la correlación entre histología renal y marcadores serológicos como los son, anti dsDNA, Ant C1q, anti nucleosoma, anti ribosoma P y C3, C4 séricos; cuyo dosaje se realizaba al momento de la toma de biopsia renal, y luego a los 6 y 12 meses respectivamente. Siendo los altos títulos de anti C1q o de anti dsDNA los principales predictores de nefritis lúpica proliferativa y no proliferativa.(20, 21)

Otro estudio que probó la eficacia de los anticuerpos anti nucleosoma como marcadores biológicos de actividad del lupus, vieron que el anti nucleosoma fue mejor

que el anti dsDNA y nivel sérico de C3 en la determinación de actividad. Por su parte, las variaciones de los anticuerpos de anti nucleosomas, anti dsDNA y los niveles de C3/C4 parecen ser malos predictores de actividad del LES. Por otra parte, otra investigación señaló que en personas con nefritis lúpica silente, los niveles de C3/C4 y la actividad hemolítica del complemento (CH50) parecen descender bastante, pero los anti Sm y anti RNP era significativamente mayores comparados con los pacientes sin afectación renal.(20)

3.6. Genética y lupus. Se ha observado que los factores genéticos influyen bastante en el desarrollo del lupus, es así que, los gemelos monocigotos presentan 20-40% más riesgo de tener lupus; mientras que los gemelos heterocigotos sólo del 2-5%, demostrando la importancia de la genética, no obstante, no existe un patrón de herencia asociado. Los distintos orígenes genéticos serían responsables de los fenotipos variables hallados en la clínica, por eso, tal vez se tengan muchos casos descriptos como lupus like. (22)

Además, al lupus eritematoso se lo correlacionó con defectos monogénicos con manifestaciones clínicas bien establecidas (Tabla 1). (22)

Tabla 1. Defectos monogénicos asociados a lupus eritematoso sistémico.

<u>Mutación</u>	<u>Mecanismos</u>	<u>Manifestaciones Clínicas</u>
Deficiencias de complemento (C1q, C1r, C1s, C2, C4)	Infección crónica. Alteración en la epuración de los cuerpos apoptóticos y de complejos inmunes	Infecciones recurrentes Inicio temprano Manifestaciones cutáneas prominentes Ausencia anti dsDNA
Deficiencia de PKC delta	Proliferación exagerada de linfocitos B (apoptosis)	Hepatoesplenomegalia Linfadenopatía Infección por EBV o CMV
Deficiencia de prolidasa	Alteración en C1q	Infecciones recurrentes IgE elevada Manifestaciones cutáneas (telangiectasias) Dismorfias faciales
Interferonopatía (TREX1, IFIH1, ADAR)	Aumento de IFN alfa	Lupus pernio Calcificación ganglios basales
RASopatías (vía RAS/MAPK)	Leucoproliferación Defecto en apoptosis	Más pericarditis Poca afección cutánea Esplenomegalia, linfadenopatía Asociación con síndrome de Noonan Riesgo de malignidad
Mutación NASE1L3	Alteración en la remoción de ADN	Urticaria, vasculitis cutánea, dolor abdominal recurrente, uveítis, episcleritis, glomerulonefritis con auto anticuerpos Anti C1q

Nota. CMV: citomegalovirus; EBV: virus Epstein-Barr. PKC: Protein Kinasa. Modificado de Rivas-Larrauri (22)

3.7. Clínica. En el lupus eritematosos tenemos un espectro clínico muy amplio y variado según cada persona afectada, sobre todo se demostró diferencias de importancia en las manifestaciones clínicas y el perfil serológico del lupus eritematoso de inicio en edad de la juventud, comparada con el lupus eritematoso de inicio en el adulto y posteriormente, el de inicio más tardío.(20)

3.7.1. Manifestaciones clínicas del Lupus Eritematoso sistémico (LES). Dentro de las variadas manifestaciones clínicas del LES, se encuentran los brotes de actividad a lo largo del transcurso de la afección. Es por ello, que, de acuerdo a los signos, síntomas y evolución, existen básicamente tres presentaciones clínicas principales en el LES; una forma leve, que es pauci sintomática o incluso llega ser mono sintomática. Las personas con esta forma de afección pueden tener solo artralgias o algunos signos de afección cutánea con alteraciones biológicas mínimas; pero como no podemos determinar si serán siempre leves, o incluso si remitirán, o empeorarán, se debe hacer un seguimiento a estos individuos de por vida. La forma grave, es de toque visceral, con muchas manifestaciones sistémicas como ser renal, del sistema nervioso central, entre otros, que puede llevar al óbito al paciente, a pesar de todos los esfuerzos y los más avanzados métodos terapéuticos. A veces hay una forma intermedia, quizás la más frecuente.(1, 23)

3.7.2. Manifestaciones cutáneas del lupus. Poniendo énfasis en nuestro trabajo sobre las características clínicas, epidemiológicas e histológicas de los pacientes con lupus eritematoso con manifestaciones cutáneas, nos centraremos en describir de aquí en más la etiopatogenia, clínica, histopatología, diagnóstico y tratamiento de las lesiones cutáneas en el lupus, así como también, las comorbilidades y complicaciones asociadas.

3.7.2.1. *Epidemiología de las manifestaciones cutáneas del LE.* La afectación cutánea en el lupus eritematoso es frecuente, y vemos que se presentan hasta en el 75% de las personas con LES, pudiendo incluso ser el primer signo de enfermedad en el 25% de los afectados.

Incluso en la clasificación de la ACR 1997 para LES, cuatro de los once criterios diagnósticos de LES son las lesiones mucocutáneas, como ser: rash malar, lupus discoide, fotosensibilidad y aftas orales y/o nasales. Por otro lado, dentro de los criterios de clasificación del SLICC, actualizado para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, incluyen más lesiones cutáneas del LES, así tenemos dentro de esta clasificación todos los sub tipos de lupus eritematoso cutáneo (LEC), como son, el lupus cutáneo agudo (LECA) con sus variantes de lupus ampollar, necrólisis epidérmica tóxica del LECA; el lupus cutáneo sub agudo (LECS); y el lupus cutáneo crónico (LECC), que incluye al lupus discoide, la paniculitis lúpica, el lupus eritematoso tímido, el lupus de sable o de tipo morfeiforme; además de las úlceras orales y/o nasales, alopecia no cicatricial. (23)

Existen pacientes que solo presentan de manera aislada lupus eritematoso cutáneo (LEC), con una incidencia de 4,3 por 100.000 habitantes de Estados Unidos; que, a su vez, es comparable con la incidencia del LES. Hay que tener en cuenta que no todos los individuos que presenten LEC de forma aislada llegaran a LES. (24)

Tenemos estudios que hablan de una frecuencia de evolución del 0 al 28%, describiendo un intervalo entre el comienzo de las manifestaciones cutáneas y el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico desde meses a incluso más de 30 años. Un trabajo de investigación, evidenció de que existe un riesgo de por vida de que éstos pacientes con LEC puedan desarrollar en algún momento LES. (24)

Por lo citado anteriormente, el control regular debe ser para siempre. Trabajos retrospectivos en niños hablan de una progresión aproximada al 30%, pero con una limitada duración de seguimiento. (24)

3.7.2.2. Manifestaciones clínicas del lupus cutáneo (LEC). El LEC en general se clasifica como lesiones específicas del lupus eritematoso y lesiones inespecíficas del lupus eritematoso, entendiendo como lesiones específicas aquellas que en la histopatología presentan dermatitis de interfase vacuolar. En tanto que, las lesiones cutáneas inespecíficas del lupus eritematoso no presentan esa dermatitis de interfase característica a la histología; y se observan como reactivos de otro proceso de la enfermedad. Si está presente una lesión cutánea inespecífica en una persona con LES, podría ser un marcador de actividad sistémica. (24, 25)

Como sabemos al estar la piel expuesta a la vista, las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso son las más visibles, a su vez, son también las más frecuentes. Se caracterizan por tener gran variabilidad clínica e incluso histopatológica, lo que muchas veces dificulta su interpretación. Las personas con lesiones cutáneas, por lo general no tienen complicaciones graves en otros órganos; sin embargo, tienen mucha morbilidad determinada por la extensión, además que generalmente son crónicas, muchas de ellas dejan cicatrices, y por consiguiente incluso desfiguramiento, también afectando las emociones del paciente. (25, 26)

3.7.2.3. Patogenia del lupus cutáneo. Como ya dijimos antes, el lupus eritematoso es una afectación multiorgánica que por lo tanto puede afectar distintos órganos y sistemas, o bien, ser exclusivamente cutánea. La etiopatogenia es complicada, se ve influenciada por diversos elementos.

Influyen por ejemplo, los factores genéticos, los factores ambientales e incluso los factores hormonales; y tal vez, los mecanismos de afectación de los diversos órganos y sistemas, no sean iguales.(26)

Con respecto a las manifestaciones en piel y su patogenia en sí, no se sabe con exactitud, lo que sí se sabe es que la fotosensibilidad es un desencadenante importante, es por ello que la irradiación ultravioleta (RUV) juega un rol fundamental. (26)

La muerte celular de los queratinocitos está desencadenada por los rayos UV, que posteriormente con el intento de eliminar estas células muertas, se desencadenan procesos pro inflamatorios, que probablemente sean la base de la etiopatogenia de la afectación cutánea. Pero aún hay muchas preguntas que necesitan ser contestadas para llegar al fondo de la etiopatogenia.(5, 26)

Se conoce que los rayos UV a dosis intermedias o altas producen liberación de citocinas pro inflamatorias a través de los queratinocitos, como son el TNF alfa y la IL 1, que por su parte, también estimulan la liberación de otras citocinas pro inflamatorias. Todo eso lleva a la activación de los linfocitos, y también a la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y en los queratinocitos, como lo son los ICAM 1. Por otra parte, como ya mencionamos los rayos UV llevan a la muerte celular de los queratinocitos, con la consiguiente manifestación de auto antígenos en la superficie. (23, 26)

Tal vez, defectos en el desecho de las células apoptóticas son importantes para que aparezcan lesiones cutáneas en el lupus eritematoso, tanto en el contexto de un LES como de afectación cutánea exclusiva. Por su parte, la radiación ultravioleta, al

producir muerte de los queratinocitos podría ser la responsable de desencadenar las manifestaciones cutáneas. (27)

Lo que se desconoce es, si el detonante de las lesiones cutáneas es el déficit en la eliminación de las células muertas, o durante ese proceso de eliminación se genera una importante inflamación, la cual desencadena la enfermedad. (26, 27)

Desconocemos el motivo de mecanismos defectuosos en la eliminación de células apoptóticas de los pacientes lúpicos; tal vez se explicaría por el déficit en el sistema del complemento, sin embargo, ese déficit de complemento se presenta en la minoría de los pacientes con lupus eritematoso sólo cutáneo.(27)

Además, la radiación ultravioleta genera una respuesta pro inflamatoria por diversos mecanismos a la unión de los auto anticuerpos a las células. Llevando a la liberación de citocinas por los queratinocitos, siendo éstas: CCL5, CCL 20, CXCL8, también IL1, TNF alfa. En conjunto con su apoptosis, las células basales de la epidermis liberan hacia la dermis subyacente, citocinas homeostáticas como el CCL27. Todas las citocinas citadas son posiblemente la señal para atraer los linfocitos T, que producirán interferón gamma, y también a las células dendríticas plasmocitoides (CDp), que liberan interferón alfa, llevando a la inflamación.(28)

3.7.2.4. Genética del lupus eritematoso cutáneo. En los últimos años se ha buscado entender las bases genéticas del lupus eritematoso, y también de otras enfermedades autoinmunes relacionadas.

Que exista más incidencia entre los familiares, en especial, entre los gemelos monocigóticos, hablan de la predisposición genética al lupus eritematoso. Varios trabajos demostraron mayor frecuencia de algunos alelos sobre todo del complejo de

histocompatibilidad (MHC) clase I y II, como son, HLA DR2, HLA DR3; polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) en genes que llevan a varios trastornos autoinmunes, como son el PTPN22, STAT4.

También hay variantes en genes específicos de lupus eritematoso como lo es el gen de integrina alfa M (ITGAM, por sus siglas en inglés), pero las diferencias en la etnia y las poblaciones también pueden influir en lo visto.(23, 29)

Muchas investigaciones estudiaron la relación entre el fenotipo y genotipo en las diferentes manifestaciones del lupus eritematoso, y la diversidad genética subyacente. En la literatura se cita que las diversas formas del ITGAM son las variantes más frecuentes asociadas a las lesiones en piel de las personas con LES.

El SNP rs1143679 del ITGAM se ha relacionado al rash malar y al lupus discoide. ITGAM codifica la cadena CD 11b de la integrina Mac 1, que es una proteína de tipo receptora de la superficie, que está involucrada en la interacción de los monocitos con los macrófagos y granulocitos.(23)

Con respecto a los diversos tipos de ITGAM y lupus cutáneo, parece existir una relación entre éstos y la fotosensibilidad, que lleva a alterar la reacción a la irradiación UV. Por su parte, la falta de CD 11b puede llevar a la diferenciación de células T vírgenes en células Th17 que son liberadoras de interleucina 17 (IL17). Se hallaron altos niveles de IL 17 en las lesiones de piel de los sujetos con lupus eritematoso cutáneo.

También las mutaciones en el ITGAM se han relacionado con muchas otras manifestaciones frecuentes del LES, como ser la nefritis lúpica, la artritis, anti dsDNA, SSA, SSB, RNP, Smith positivo.(30)

A su vez, se ha involucrado a variantes del receptor de la vitamina D (VDR), en la predisposición de las lesiones en piel del LES. La vitamina D tendría un rol preponderante en prevenir el daño al ADN dado por la radiación ultravioleta.

La fotosensibilidad y las lesiones de tipo eritematosas están bien definidas en personas con LES. Se vio, en una población de Brasil en personas con LES, la mutación rs11168268 del VDR que se relacionó con lesiones cutáneas. En esa misma población, el polimorfismo rs7805969 del gen STK17A, que está relacionado a la reparación del ADN, que también se asoció a lesiones en piel del LES.(23)

La citocina pro inflamatoria, IL 6, tiene un rol en varios procesos inflamatorios. Hay estudios de la relación entre los polimorfismos de IL 6 y LES pero que no fueron concluyentes. Un meta análisis de quince estudios de asociación y otro sobre etnicidad en grupos europeos, iraníes y asiáticos, encontraron una significativa relación entre un polimorfismo en la región promotora del gen IL 6 y lesiones en piel de tipo discoide, lo que favorece el rol de esta variante en la predisposición al lesiones en piel y LES.(31)

3.7.2.5. Clasificación del lupus eritematoso cutáneo. Antes de clasificar al lupus, debemos explicar lo que es la Dermatitis de Interfase, la cual es un patrón histopatológico que se presenta con daño de las células que están en la capa basal de la epidermis, puede ser agudo o crónico; los criterios histológicos a tener en cuenta son: el daño a las células basales, que puede ser por muerte celular o por daño vacuolar. En la muerte celular se afectan escasas células que se vuelven arrugadas con citoplasma eosinófilo y restos nucleares (Civatte), las células muertas se llaman disqueratocitos; a veces esa muerte celular puede ser necrótica. El daño vacuolar es más prominente que la muerte celular, es por la formación de una vacuola dentro de

la célula y edema celular que lleva a la separación de la membrana basal, es la que en general vemos en el LES. (32)

Exponemos la clasificación de lesiones en piel del LES, esta clasificación se basa en lo encontrado a la histopatología, según tenga o no dermatitis de interfase.

Es así, que **las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso** pueden ser: **Lesiones Cutáneas Específicas, Lesiones Cutáneas Inespecíficas, y Lesiones Cutáneas de Difícil Clasificación.** En la Tabla 2 desglosamos las lesiones cutáneas específicas. (5, 23, 25, 26)

Tabla 2. Manifestaciones cutáneas específicas del lupus eritematoso.

Lesiones cutáneas específicas o LEC (con dermatitis de interfase en la histopatología)

Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico (LECC):

- a. Lupus eritematoso discoide localizado
- b. Lupus eritematoso discoide generalizado
- c. Lupus eritematoso hipertrófico o verrugoso
- d. Paniculitis lúpica

Lupus eritematoso cutáneo sub agudo (LECSA):

- a. Anular
- b. Papuloescamoso

Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA)

LEC: Lupus Eritematoso Cutáneo. Modificado de Bielsa I, Rodríguez C. (26)

Las manifestaciones cutáneas específicas del lupus eritematoso, presentan dermatitis de interfase en la histología como principal elemento. Al presentarse estas lesiones, de por sí ya son diagnósticas de lupus eritematoso cutáneo. (26)

Pero hay que tener en cuenta que el lupus eritematoso cutáneo presenta tres sub grupos: Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico (LECC), el Lupus Eritematoso Cutáneo Sub agudo (LECSA), y el Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo (LECA); que se

clasifican según las características clínicas e histológicas, existiendo dentro de ellos muchas variantes. (25, 26)

3.7.2.5.1. *Lupus eritematoso cutáneo crónico (LECC)*. Incluyen a las manifestaciones cutáneas crónicas, que dejan cicatrices luego de la curación. Presenta algunas variantes, la forma más frecuente en este grupo es el Lupus Eritematoso Discoide (LED); que a su vez, puede ser localizado en la zona de cabeza y cuello (LED localizado); o estar en diferentes zonas del cuerpo (LED generalizado) (Figura 1). El LECC también tiene otras variantes menos frecuentes, como lo son el Lupus Eritematoso Hipertrófico verrugoso, y la Paniculitis Lúpica o Lupus Eritematoso Profundo. (5) (25) (26)

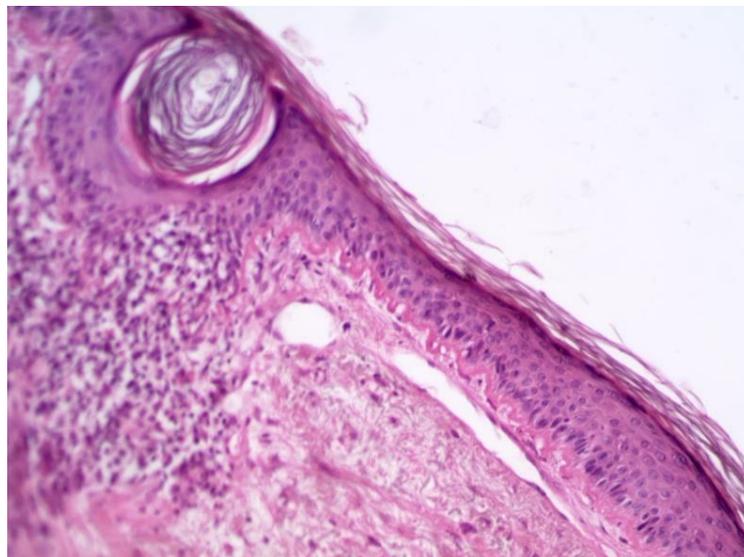
Figura 1. Múltiples placas eritematodescamativas, con bordes hiperpigmentados, centro atrófico en espalda y hombros correspondiente a LED generalizado. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018. Fuente: archivo fotográfico de la cátedra de dermatología-FCM-UNA.



Los hallazgos histopatológicos del LECC incluyen una dermatitis de interfase con degeneración vacuolar o hidrópica de la membrana basal, así como atrofia epidérmica e infiltrado de linfocitos en parches alrededor de vasos y anejos de la piel.

Al ser tan característicos sus hallazgos histológicos con tinciones habituales con hematoxilina y eosina (H&E) (Figura 2), en la mayoría de los casos no se necesita realizar inmunofluorescencia directa (IFD) para definir el diagnóstico. (26) (32)

Figura 2. Erupción liquenoide con atrofia epidérmica infiltrado superficial y profundo compatible con LECC. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018 Fuente: archivo fotográfico de la Prof. Dra. Beatriz Di Martino.



3.7.2.5.2. *El lupus eritematoso cutáneo sub agudo (LECSA).* En este tipo de lupus eritematoso cutáneo, las lesiones más significativas en piel son bastante floridas.

Por lo general en áreas fotoexpuestas, bastante fotosensibles, y con un característico borde serpiginoso, describiéndose dos tipos clínicos diferentes, uno con crecimiento a la periferia y con curación en el centro, de aspecto anular (LECSA anular). Y la otra forma con presencia de pápulas o placas eritematodescamativas de manera uniforme, que recuerdan a las lesiones de la psoriasis (LECSA papulo escamoso o psoriasiforme) (Figura 3) (26)

Figura 3. Placas eritematodescamativas de aspecto posriasiforme, telangiectasias y poiquilodermia en áreas foto expuestas correspondiente a LECSA psoriasiforme. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018 Fuente: archivo fotográfico de la cátedra de dermatología-FCM-UNA.



En este tipo, podemos encontrar otras manifestaciones sistémicas como el síndrome de Sjögren, pericarditis, artritis, e incluso bloqueo cardiaco congénito en recién nacidos que desarrollan lupus neonatal, producto de madre lúpica (Figura 4).

(33)

Figura 4. Placas eritematodescamativas amplias de centro claro, atrófico, de 1-4 cm. en brazos, piernas y rostro de una neonata con lupus neonatal. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018 Fuente: archivo fotográfico de la cátedra de dermatología-FCM-UNA.

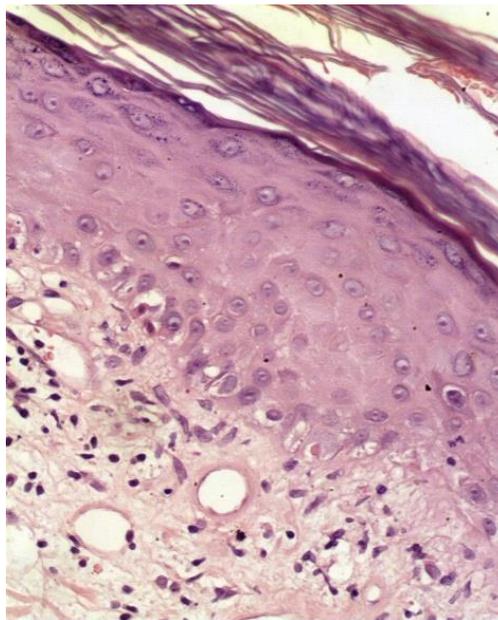


Debemos tener en cuenta que la mitad de las personas que desarrollan LECSA pueden llegar a reunir criterios para LES. Como sus marcadores serológicos tenemos los anti cuerpos anti Ro (SS A), que encontramos hasta 60 a 70% de casos. (33).

Predomina en mujeres, en edad fértil, entre los 18 y 40 años de edad. Desencadenada por la radiación solar principalmente, pero debemos tener en cuenta que varios fármacos pueden desarrollarlos, sobre todo aquellos fármacos que tengan efecto de fotosensibilidad, como los diuréticos tiazídicos, bloqueantes de los canales de calcio, captopril, anti inflamatorios no esteroideos (AINE), hipolipemiantes, griseofulvina, terbinafina, cinarizina, entre otros. (34)

Histopatológicamente, tenemos hallazgos similares al LECC, dermatitis de interfase, pero a nivel de la epidermis en el LECSA se encuentran más cambios como la vacuolización muy intensa de las células basales y la evidencia de muchos queratinocitos necróticos (Figura 5). (35)

Figura 5. Dermatitis de interfase, vacuolización, queratinocitos necróticos, correspondiente a un LECSA de la paciente de la figura 3. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018
Fuente: archivo fotográfico de la Prof. Dra. Beatriz Di Martino.



A veces esa lesión epidérmica puede ser tan marcada que da lugar a una necrosis completa de la epidermis, con formación de ampollas e incluso manifestarse clínicamente las ampollas, por la intensa vacuolización basal y edema sub epidérmico, semejando una Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET). (35)

Si se realiza IFD marcando las inmunoglobulinas, se observa depósito granular de Ig G a lo largo de la membrana basal, además del depósito en forma de puntos fluorescentes en las células basales. (26, 33)

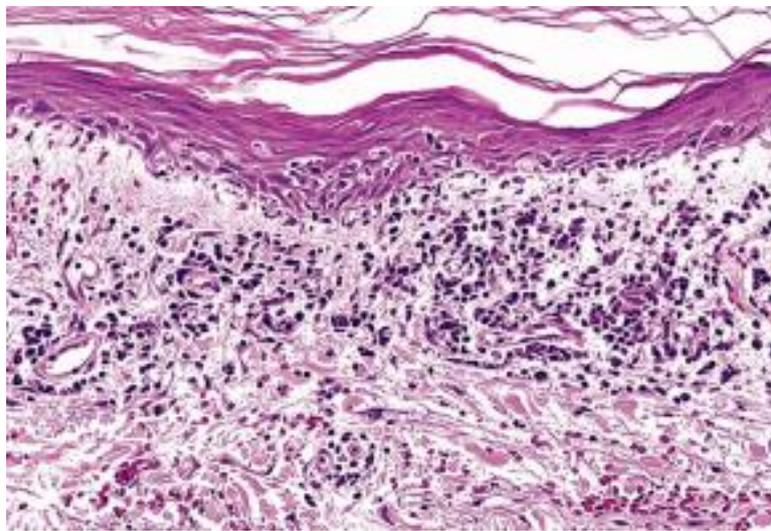
3.7.2.5.3. Lupus eritematoso cutáneo agudo (LECA). Aquí encontramos máculas y pápulas eritematosas confluentes, incluso en ocasiones edematosa, localizadas en forma bilateral y simétrica a nivel de la región malar y dorso nasal, conformando lo que comúnmente conocemos como eritema malar en alas de mariposa o rash malar; puede llegar a extenderse a otras zonas del rostro como mentón, frente, o incluso llegar a tronco y extremidades (Figura 6). (5, 26)

Figura 6. Máculas y placas eritematodescamativas confluentes en alas de mariposa correspondiente a LECA. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018. Fuente: archivo fotográfico de la cátedra de dermatología-FCM-UNA.



A la histopatología, observamos la dermatitis de interfase, propia del lupus cutáneo específico, pero se presentan más sutiles, en ocasiones de difícil interpretación (Figura 7). Es útil realizar IFD en piel sana y afectada, pues la posibilidad de hallar depósitos de Ig en la membrana basal es alta en estos casos, es mejor usar piel no fotoexpuesta para no tener falsos positivos.(36)

Figura 7. Las lesiones cutáneas del LECA muestran los mismos hallazgos que en el LECSA. Cátedra de Dermatología FCM - UNA. Período 2.008 al 2.018. Fuente: archivo fotográfico de la Prof. Dra. Beatriz Di Martino.



3.7.2.5.4. Lesiones cutáneas inespecíficas. Dentro de las lesiones inespecíficas del lupus eritematoso, existe un amplio espectro de lesiones cutáneas muy variadas, tanto en la clínica como en la histopatología, y no son hallazgos exclusivos del lupus eritematoso, puesto que pueden presentarse en otras enfermedades autoinmunes, y por sí solas, por lo tanto, no hacen el diagnóstico de lupus eritematoso.

Las lesiones cutáneas inespecíficas del lupus eritematoso, no presentan dermatitis de interfase a la histología, propia de las lesiones cutáneas específicas. (23, 25, 26)

En el Tabla 3 hacemos un resumen de las manifestaciones cutáneas inespecíficas del lupus eritematoso. (23, 26)

Tabla 3. Manifestaciones cutáneas inespecíficas del lupus eritematoso.

Lesiones cutáneas inespecíficas (sin dermatitis de interfase a la histopatología)

Vasculares:

a. Vasculitis leucocitoclástica:

Púrpura palpable

Urticaria

b. Vasculopatía:

Atrofia blanca (vasculitis livedide)

Lesiones tipo enfermedad de Degos

c. Lívedo reticularis

d. Tromboflebitis

e. Fenómeno de Raynaud

f. Eritromelalgia

Lesiones ampollares:

a. LES bulloso

b. Enfermedad ampollar primaria asociada (penfigoide, epidermolisis ampollar adquirida, porfiria cutánea tarda)

Otras:

Cutis laxa o anetodermia

Mucinosi popular de Gold

Pustulosis amicrobiana de las flexuras

Modificado de Bielsa I, Rodríguez C. (26)

A continuación, describiremos algunas de las lesiones más representativas de este grupo.

Vasculitis aguda leucocitoclástica, es la lesión vascular más representativa, se presenta con inflamación y daño de los vasos, en general de pequeño calibre, que se manifiesta clínicamente como púrpura palpable (Figura 8), o bien como lesiones urticarianas (urticaria vasculitis) (Figuras 9 y 10). (23, 25, 26)

Figura 8. Púrpura palpable en piernas. Depósito intramural y/o intraluminal de fibrina (“necrosis fibrinoide”) en una vasculitis neutrofílica cutánea de vaso pequeño. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018. Fuente: archivo fotográfico de la Prof. Dra. Beatriz Di Martino.

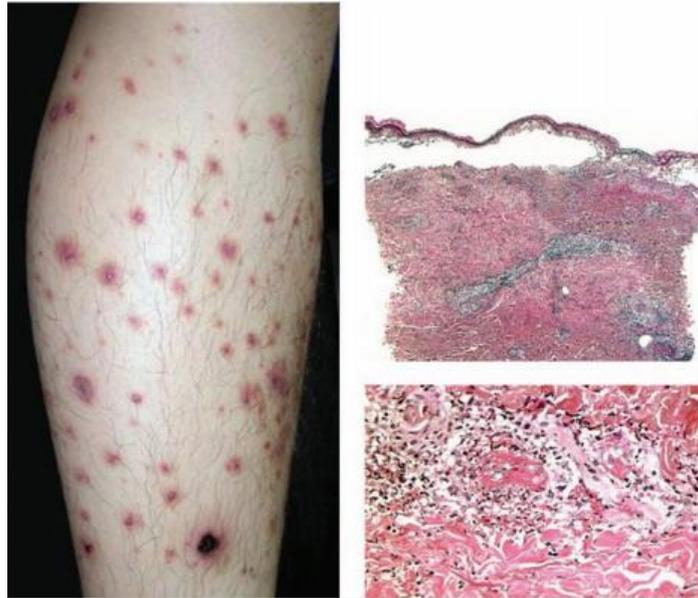
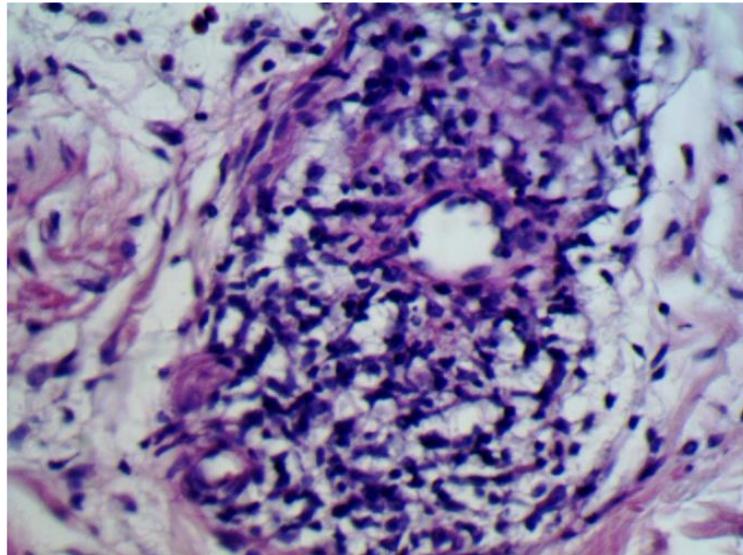


Figura 9. Placas eritemato edematosa bordes irregulares límites netos en miembros inferiores, en una de ellas asienta una ampolla de contenido seroso, correspondiente a una urticaria vasculitis. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018. Fuente: archivo fotográfico de la cátedra de dermatología-FCM-UNA.



Figura 10. Histología de la paciente de la figura 9, Infiltrado inflamatorio perivascular con neutrófilos en el espesor de la pared del vaso, corresponde a una urticaria vasculitis. Cátedra de Dermatología FCM - UNA. Período 2.008 al 2.018. Fuente: archivo fotográfico de la Prof. Dra. Beatriz Di Martino.



El LES ampollar se define cuando aparecen ampollas en un paciente lúpico, observando a la histología ampolla sub epidérmica con infiltrado con predominio neutrofílico en la dermis. Se cree que serían producidos por anticuerpos séricos contra el colágeno tipo VII, principal componente de las fibras de anclaje. Se presenta más frecuentemente en mujeres de raza negra, en zonas fotoexpuestas como tronco superior y miembros superiores. Pero hacer la distinción entre LES ampollar y la asociación del lupus eritematoso asociado a alguna enfermedad ampollar primaria como las citadas anteriormente (penfigoide, epidermólisis ampollar adquirida, porfiria cutánea tarda), aún se encuentra por dilucidar.

Anetodermia: en esta lesión se desintegran las fibras elásticas de la dermis, eso lleva a la presencia de zonas más o menos delimitadas de piel laxa. Es una elastólisis

de áreas más o menos circunscritas de piel laxa. Este proceso de elastólisis, que puede aparecer de forma primaria, o bien en el contexto a diversas patologías, se cree que su asociación con el lupus es más incidental. (26)

Mucinosi papular de Gold: se caracteriza por la presencia de mucina a la histología, que de por sí el depósito de mucina es parte de los hallazgos de las lesiones específicas del lupus eritematoso, pero en este caso en particular, los depósitos de mucina son intensos, pero sin los demás hallazgos del LES a la histología. Se ven pápulas y nódulos de color piel a nivel de cuello, tronco, tercio superior de extremidades, son asintomáticos.

Pustulosis amicrobiana de las flexuras: se presenta como pústulas estériles recidivante, pueden confluir y dar lugar a placas erosivas, que se ubican en pliegues axilar, submamario, inguinal y otros, incluso en conducto auditivo y cuero cabelludo. Puede presentarse asociada al lupus eritematoso y otras enfermedades autoinmunes como esclerodermia, síndrome sicca, celiaquía, trombocitopenia idiopática, entre otros. (26)

3.7.2.5.5. Lesiones cutáneas de difícil clasificación En este último grupo se encuentran las lesiones para las que hasta el momento, no se tiene unanimidad para incluirlas a alguno de los dos grupos previos, como lo son el lupus eritematoso tímido y la perniois lúpica.(26)

En el Lupus Eritematoso Tímido: a la clínica se observan pápulas, placas o nódulos eritematosos, de superficie lisa, no dejan cicatriz, en áreas de exposición solar (Figura 11). Si bien la histología es muy similar a las lesiones cutáneas específicas, sobre todo al LECC, no son persistentes ni dejan cicatriz, por ello aún sigue dentro de las de difícil clasificación; otros cuadros como la infiltración linfocitaria de Jessner y la mucinosi reticular eritematosa, tal vez formen parte del lupus tímido. Por lo general, al igual que el LECC, no evoluciona a enfermedad sistémica ni se acompaña de la presencia de autoanticuerpos (23, 26)

Figura 11. Placas eritematosas infiltradas en nariz y mejillas correspondiente a un lupus túbido. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018. Fuente: archivo fotográfico de la cátedra de dermatología-FCM-UNA.



Lupus pernio: también conocida como Lupus perniosisiforme de Hutchinson, aparece como máculas y placas eritemato violáceas o purpúricas dolorosas en zonas acrales como dedos de manos y pies, pero también en nariz, orejas, mejillas, pueden incluso ulcerarse, se presenta más con el frío. En ocasiones son la única manifestación del lupus eritematoso (Figura 12). (37)

Figura 12. Placas eritematovioláceas en dedos de manos, correspondiente a un lupus pernio. Cátedra de Dermatología FCM - UNA. Período 2.008 al 2.018. Fuente: archivo fotográfico de la cátedra de dermatología-FCM-UNA.



3.8. Diagnóstico y tratamiento. El diagnóstico de las lesiones cutáneas se basa en la clínica y la histología con tinciones de H&E, y en ocasiones técnicas especiales como la Inmuno Fluorescencia Directa (IFD); no obstante, establecer el diagnóstico de lupus eritematoso de manera precoz, es de vital importancia, pues de esa forma se procederá a tratar de manera correcta para llegar al control de la enfermedad, y procurar frenarla, de modo a evitar su progresión a formas más graves o incapacitantes, o incluso la muerte; en consecuencia se mejorará la calidad de vida de estas personas. (38)

En cuanto al tratamiento, lo primero es establecer el diagnóstico correcto del lupus eritematoso cutáneo, ya que su manejo es difícil, por consiguiente, es primordial saber el tipo de afectación cutánea. Las indicaciones son similares en la afectación solo cutánea, cuando se acompaña de toque sistémico se agregan los fármacos pertinentes para las lesiones extra cutáneas. (26, 39)

El tratamiento debe basarse en educar al paciente sobre todo en la protección de los rayos solares de manera adecuada, con el uso de ropa adecuada, sombreros, uso de protectores solares y cambios en el estilo de vida. La elección farmacológica se hará según tipo, gravedad y extensión de las lesiones; pudiendo ser de forma tópica y sistémica. (39)

De primera línea son los fármacos antipalúdicos, cloroquina, hidroxiclороquina, piedra angular del tratamiento dada la efectividad y seguridad de ellos; siempre con el control oftalmológico pertinente previo. Ya según sea el caso, se agregan otros fármacos, como la dapsona para las formas ampollares, corticosteroides para los casos de vasculitis aguda. En el lupus eritematoso discoide refractario una opción muy válida es la talidomida, la cual también es útil para el crecimiento del pelo en los

afectados por efluvio y alopecia, evitando en embarazadas y mujeres en edad fértil. Los retinoides como la isotretinoína y el etretinato, son efectivos en casos de lupus eritematoso crónico hipertrófico. En los casos graves, de toque sistémico se pueden indicar corticoesteroides sistémicos como la administración parenteral de metiprednisolona e inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina, metotrexato, ciclosporina; incluso biológicos.

3.9. Evolución y Pronóstico. De las manifestaciones cutáneas dependen dos aspectos fundamentalmente, por un lado, la morbilidad de las lesiones cutáneas, que según el tipo, extensión, cronicidad pueden llevar cicatrices e incluso desfiguramiento; y por otra parte el progreso de la enfermedad a las formas sistémicas, que pueden ser graves e incluso mortales. (38, 40)

Existen trabajos que muestran diferencias en la evolución, según sexo y etnia. (40)

Una investigación sobre la morbilidad y mortalidad en el lupus eritematoso, destaca que la mayor parte de las lesiones inflamatorias del LES son menos frecuentes en los casos de LES de larga evolución, y estaría relacionada a la terapia o bien la forma de progresión de algunos pacientes a largo plazo. (38)

Se debe considerar también a los eventos trombóticos como predictores de morbilidad y mortalidad en los pacientes lúpicos.(1, 41)

Con el objeto de estandarizar la enfermedad, se creó un Sistema de Medición del Índice de Severidad y Área Afectada en el lupus eritematoso (CLASI, Cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index) (Anexo 1). Estadifica por separado el daño cutáneo y la actividad, pudiendo también estandarizar la respuesta al tratamiento.

Este índice evalúa 13 zonas como son: cuero cabelludo, orejas, nariz, región malar, resto del rostro, escote, cuello, hombros, tórax, abdomen, espalda, brazos, manos, muslos, piernas, pies; además se mide el grado de eritema, que va desde la ausencia al eritema intenso/púrpura con una escala de 0 a 3, y también las escamas e hipertrofia con escala de 0 a 2. También tiene en cuenta la afectación mucosa, según presencia o no de úlceras; alopecia de cuero cabelludo que divide en ausente, focal o diseminada. (Anexo 1). (39) (42)

Dada la relevancia de las lesiones cutáneas en el lupus eritematoso y el tipo, si son específicas o no, tanto para el diagnóstico, así como el seguimiento y como signo de actividad, consideramos importante nuestro trabajo.

Capítulo Cuarto

4. Material y Método.

4.1. Diseño del estudio. Corresponde a un estudio observacional descriptivo de corte transversal.

4.2. Muestreo. No probabilístico de casos consecutivos.

4.3. Sujetos de estudio.

4.3.1. Población enfocada. Pacientes portadores de lupus eritematoso, de ambos sexos y de cualquier edad que acudieron a la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas-UNA por lesiones cutáneas en el período de tiempo establecido de enero de 2008 a diciembre de 2018.

4.3.2. Población accesible. Pacientes portadores de lupus eritematoso, de ambos sexos y cualquier edad que presenten lesiones cutáneas asociadas al Lupus Eritematoso demostradas por anatomía patológica que concurrieron al Consultorio Externo de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas–UNA.

4.3.3. Marco temporal. Enero del año 2008 a diciembre de 2018.

4.3.4. Criterios de Inclusión. Pacientes portadores de lupus eritematoso de ambos sexos y cualquier edad que acudieron al Consultorio Externo de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas-UNA desde enero de 2008 a diciembre de 2018, portadores de lesión cutánea asociada a Lupus Eritematoso con confirmación anátomo-patológica.

4.3.5. Criterios de Exclusión. Pacientes portadores de lupus eritematoso con otro tipo lesiones cutáneas que no corresponden a lesiones específicas o inespecíficas del lupus eritematoso o sin confirmación anátomo-patológica.

4.3.6. Reclutamiento de datos. Fueron incluidos en el estudio todos los pacientes portadores de LES que acudieron a consultar a la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas-UNA con lesiones cutáneas, quienes fueron sometidos a evaluación clínica, y que además posean una muestra para examen histológico, dentro del periodo de tiempo establecido. Para los datos ya existentes en el servicio se procedió a la revisión de historias clínicas del archivo de la Cátedra de Dermatología de la FCM-UNA. En cuanto a los pacientes nuevos, se completó la historia clínica, además se les solicitó el consentimiento informado para la extracción del material de biopsia y toma de fotografías, además se les informó por escrito sobre el estudio y explicando que los datos obtenidos en el trabajo podrían ser difundidos.

4.4. Variables.

4.4.1. Variable de interés principal. Lesión cutánea específica, no específica.

4.4.2. Variables epidemiológicas (demográficas). edad, sexo, procedencia, profesión según exposición solar.

4.4.3. Variables clínicas. Antecedentes personales, manifestaciones extra cutáneas, tratamiento de base, forma de presentación del lupus cutáneo (tipo de lesión dermatológica elemental, número de lesiones, localización, tiempo de evolución de la enfermedad actual, síntomas acompañantes, tratamiento instaurado a las lesiones, confirmación histopatológica de lesión específica o no específica).

4.4.4. Variables laboratoriales. ANA, Ac Anti DNA, Ac Anti Ro/SS-A, Ac Anti La/SS-B.

4.5. Instrumento de trabajo. Los datos obtenidos de los pacientes fueron registrados en una ficha de investigación semiestructurada especialmente diseñada para este estudio. (Anexo 2)

Informes de los estudios histopatológicos de las lesiones en piel (Fuente: Archivo de la Cátedra). Se revisaron fichas de pacientes lúpicos y a los pacientes nuevos se le informó sobre el trabajo de investigación, sobre la toma de biopsia y el consentimiento informado, quienes accedían fueron sometidos a toma de biopsia de piel

4.6. Mediciones.

Las mediciones se realizaron según las variables utilizadas.

4.7. Tamaño de la muestra. Para calcular el tamaño de la muestra consideramos la proporción esperada del 0,30% (43), amplitud total del intervalo de confianza 0,30 y un nivel de confianza de 95%, según el apéndice E13 de Hulley SB y Cummings SR, para estos valores se necesitan 61 pacientes con lesiones cutáneo-mucosas. (43)

4.8. Análisis estadísticos y gestión de datos. Se utilizó una planilla Excel 2010 para consignar los datos que fueron recolectados por medio de fichas clínicas, posteriormente serán analizados estadísticamente por medio del programa SPSS 21.

4.9. Control de Calidad. Cada toma de muestra anátomo-patológica fue realizada por el mismo examinador, y los diagnósticos anátomo patológicos por experto en anatomía patológica, docente de la cátedra, máster.

4.10. Asuntos éticos. Este trabajo fue previamente aprobado por el comité de ética de nuestro hospital (Anexo 3), y nos basamos en los cuatro principios de ética biomédicos:

Autonomía: Este principio nos pidió ver a los individuos como agentes con la capacidad de tomar sus propias decisiones contando con la información necesaria sobre los procedimientos a los que fueron sometidos, su propósito, y sus posibles riesgos y beneficios, así como las alternativas que tenían. Así mismo, es importante que ellos tuvieron presente que podían hacer cualquier pregunta sobre los procedimientos y que podían abandonarlos en cualquier momento.

A partir de este principio se deriva la práctica de informar a los pacientes sobre el proyecto de investigación, de las lesiones cutáneas asociadas al lupus eritematoso; y del consentimiento informado previa a la toma de biopsia. En caso de que el paciente no era competente o era menor de edad, las decisiones las tomó el representante legal, sea uno de los padres, tutor o encargado (Anexos 4 y 5).

Beneficencia: Esta investigación benefició a los participantes, teniendo en cuenta que una vez diagnosticadas las lesiones cutáneas específicas del lupus eritematoso accedieron a medicamentos específicos, lo que ayudó también a la adherencia a los mismos, que muchas veces se ve disminuida por el elevado costo de los mismos y los escasos recursos de los pacientes.

No Maleficencia: Con mínimo riesgo de la toma de biopsia a los participantes, se obtendrá un gran beneficio posterior.

Justicia: Distribuir los bienes y servicios buscando proveer el mejor cuidado de la salud según las necesidades y promover el interés público.

Este estudio busca contribuir con la asociación entre los tipos de lupus cutáneo y los hallazgos histopatológicos, que permitirá un acercamiento al diagnóstico según el hallazgo clínico y un mejor manejo de los pacientes con LES que son atendidos y que serán atendidos en nuestro Departamento.

Para la revisión de las fichas clínicas se solicitó una autorización del Jefe de Servicio por escrito. La investigadora principal de este proyecto se comprometió en salvaguardar la identidad de las personas que son fuente de origen de los datos, cumpliendo con la confidencialidad, como se encuentra estipulado en el código de ética profesional.

Toda información correspondiente a los pacientes se mantendrá bajo total confidencialidad.

La inclusión del paciente al proyecto no reportó gastos adicionales para el paciente ya que se utilizaron datos registrados en las historias clínicas previamente. La no inclusión en este estudio no afectará en la atención del paciente y no realiza discriminación de sexo, religión o estatus social.

Capítulo Quinto

5. Resultados

De todos los pacientes con lupus eritematoso atendidos en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, en el periodo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2018, reclutamos los primeros 61 pacientes que reunían los criterios de inclusión de nuestro estudio.

De esos 61 pacientes fueron predominantes las pacientes del sexo femenino, representadas por 48 pacientes (79 %) y sólo 13 (21 %) del sexo masculino.

El rango etario registrado fue de 4 meses a 74 años, con un promedio de $40,36 \pm 16,64$ años de edad. Los cuales fueron agrupados en 6 (seis) grupos etarios, observado en la Tabla 4.

Tabla 4. Distribución según edad en pacientes con lupus. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2008 al 2018.

<u>Rango etario. En años</u>	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
<10	1	1,6
10-25	12	19,7
26-40	20	32,7
41-55	14	23
56-70 a	12	19,7
> 70	2	3,3

Nota. N: 61

Pero cabe resaltar, que entre los 10 y 55 años tuvimos a 46 mujeres (95% del total de mujeres), destacando la prevalencia en edad fértil. (

Con respecto a la procedencia de los pacientes, éstos fueron en su mayoría de área urbana (Departamento Central) en 34 casos (56%), seguidos de los provenientes de área rural en 21 pacientes (34%), como se expresa en la Tabla 5.

Tabla 5. Distribución según procedencia en pacientes con lupus. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018.

<u>Procedencia</u>	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
Central	34	56
Coordillera	3	4,9
Paraguari	2	3,1
Caazapá	1	1,6
Caaguazú	3	4,9
Alto Paraná	4	6,5
San Pedro	1	1,6
Concepción	3	4,9
Chaco	3	4,9
Guairá	1	1,6
Sin datos	6	10

Nota. N: 61

En cuanto a la profesión de nuestros pacientes de estudio, la mayoría se dedicaban a los Que Haceres Domésticos o ama de casa (QHD) representados por el 37,7% (23 pacientes), seguidos por los jornaleros/agricultores en un 24,6% (15 personas), profesionales universitarios 9,8% (6 pacientes), estudiantes 8,2% (5 individuos), seguidos de los funcionarios públicos en 5% de los casos (3 personas); sólo 1,3% fue menor (1 paciente) y en igual porcentaje tuvimos un comerciante, y en 11,5% de las historias clínicas (7 casos) no registraba la profesión del paciente.

Además, considerando al lupus como una enfermedad fotosensible, dividimos las profesiones, según estén o no expuestas al sol; así encontramos lo siguiente en la Figura 13.

Figura 13. Distribución según profesión con exposición solar en pacientes con lupus. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018.



De los 61 pacientes estudiados al momento de la consulta como enfermedad de base en su mayoría tenían Lupus Eritematoso Sistémico (LES) sin otras manifestaciones extra cutáneas en 37 pacientes (60,7%%), seguidos de 24 personas (39,3%) portadoras de Lupus Eritematoso Sistémico con alguna manifestación extra cutánea, entre las que encontramos: nefritis (6 pacientes), artritis (5 pacientes), Síndrome de Superposición (4 pacientes), SAF (3 casos), 2 mujeres estaban gestantes, en puerperio inmediato (1 mujer), así en un caso cada uno de Accidente Cerebro Vascular, Neurolupus, Síndrome de Sjögren, trasplante renal; Miositis, Hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune, Anemia, lupus neonatal; además varios de ellos con otras comorbilidades con hipertensión arterial, diabetes mellitus, bocio.

Nuestros pacientes estudiados recibían en su mayoría 24 pacientes (39,3%) como tratamiento habitual Hidroxicloroquina (HCQ), en ocasiones con Corticoesteroides sistémicos (CE), o con otros inmunosupresores (sean éstos micofenolato mofetil, tacrolimus sistémico, azatioprina, ciclofosfamida o metotrexate); según lo expuesto en la Tabla 6.

Tabla 6. Distribución según tratamiento de base de los pacientes con lupus al momento de inclusión. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018.

<u>Tratamiento habitual</u>	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
Ningún Fármaco/No recuerda	16	26
Otros (Antihipertensivos, AAS, ACO, T4, Insulina)	11	18
HCQ + CE + Otros inmunosupresores	9	15
HCQ	8	13
CE	5	8
HCQ + Otros inmunosupresores	4	7
HCQ + CE	3	5
Sin datos	3	5
Otros inmunosupresores	2	3

Nota. N: 61. HCQ: Hidroxicloroquina. CE: Corticoesteroides. AAS: Aspirina.

ACO: Anticonceptivos orales.

Al examinar a los pacientes, encontramos que la mayoría, 43 pacientes (71%) tenían múltiples lesiones, seguidos de 13 personas (21%) que sólo presentaban una lesión; 5 individuos (8%) tenían 2 lesiones.

Los pacientes acudieron a consultar por sus lesiones en piel en la mayoría de los casos antes de los 6 meses de evolución, en 36 pacientes (59%), con un promedio de $8,47 \pm 4,82$ meses, como se detalla en la tabla 7.

Tabla 7. Distribución según tiempo de evolución de las lesiones cutáneas en pacientes con lupus. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018.

<u>Tiempo de evolución.</u>	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
< 6 meses	36	59
6-12 meses	13	21
13-24 meses	3	5
> 24 meses	5	8
Sin datos	4	7

Nota. N: 61. Promedio: 8,45 meses.

A su vez, referían prurito como síntoma principal de las lesiones cutáneas, en 27 casos (44%), seguidos del dolor en 12 pacientes (20%), como observamos en la tabla 8.

Tabla 8. Distribución según síntomas acompañantes de las lesiones cutáneas en pacientes con lupus. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018.

<u>Síntomas acompañantes</u>	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
Prurito	27	44
Dolor	12	20
Ninguno	9	15
Fotosensibilidad	8	13
Caída de pelo	5	8

Nota. N: 61

Nuestros pacientes trataron sus lesiones en piel previa a la consulta en 27 casos (44%), en igual medida no realizaron ningún tratamiento, y en 7 historias clínicas (12%) no se contemplaba este dato, obteniendo la distribución en la tabla 9.

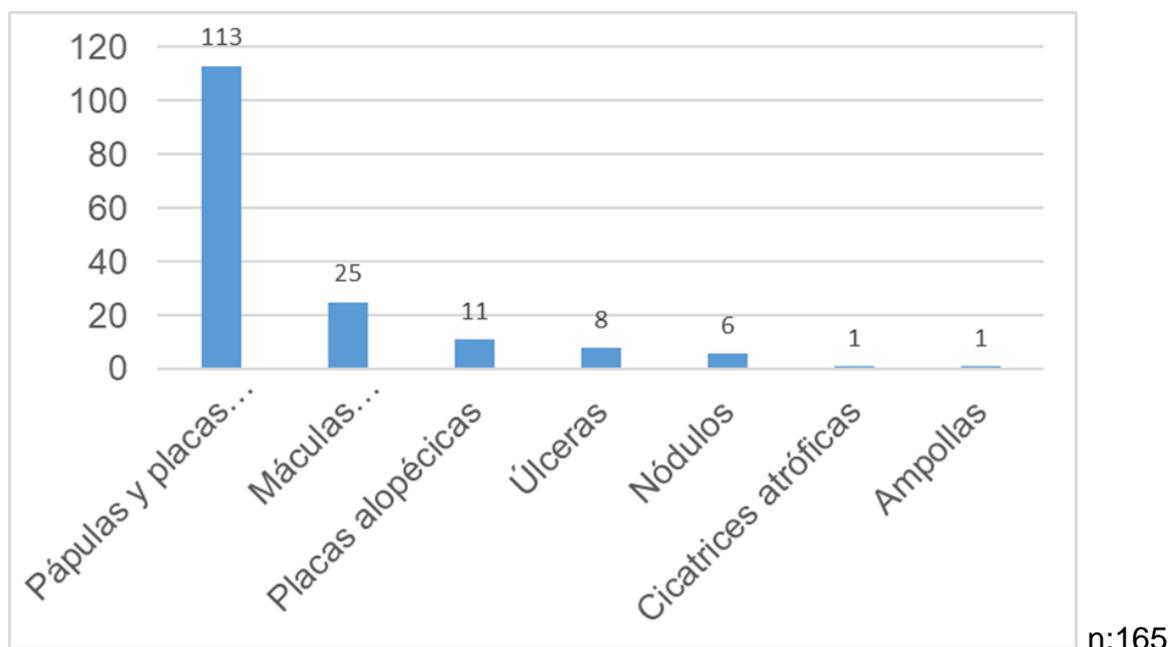
Tabla 9. Distribución según tratamiento realizado a las lesiones en piel previa a la consulta en pacientes con lupus. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018.

<u>Tratamiento realizado</u>	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
Ninguno	27	44
CE tópicos	6	10
Tacrolimus tópico	4	7
CE vía oral	5	8
Otros	12	20
Sin datos	7	11

Nota. N: 61. CE: Corticoesteroide

Al observar que la mayoría de nuestros pacientes reclutados presentaba más de una lesión, encontramos un total de 165 lesiones elementales dermatológicas, según la distribución de la Figura 14.

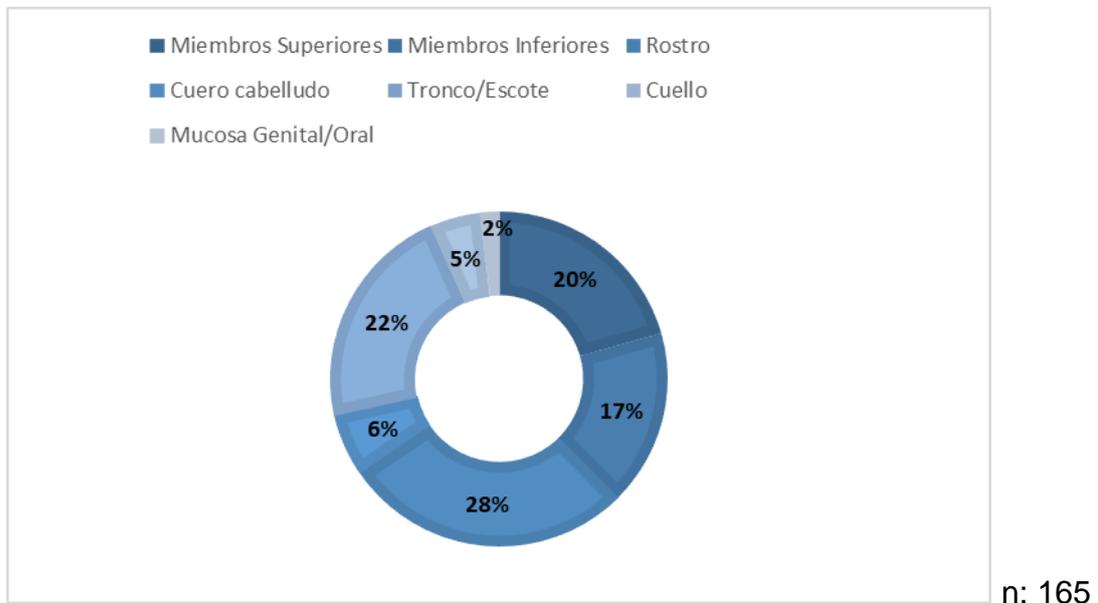
Figura 14. Distribución según lesiones dermatológicas elementales en pacientes con lupus. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018.



Ese total de 165 lesiones elementales dermatológicas estaban distribuidas en la mayoría de los casos en zonas fotoexpuestas, 46 de las mismas (28%) estaban en el rostro (sea mejillas, dorso nasal, orejas), seguidos de 36 lesiones (22%) en tronco (abarcando escote, espalda foto expuesta, abdomen); 34 lesiones (20%) las hallamos

en miembros superiores (MMSS); en menor medida en las otras regiones anatómicas como se observa en la Figura 15.

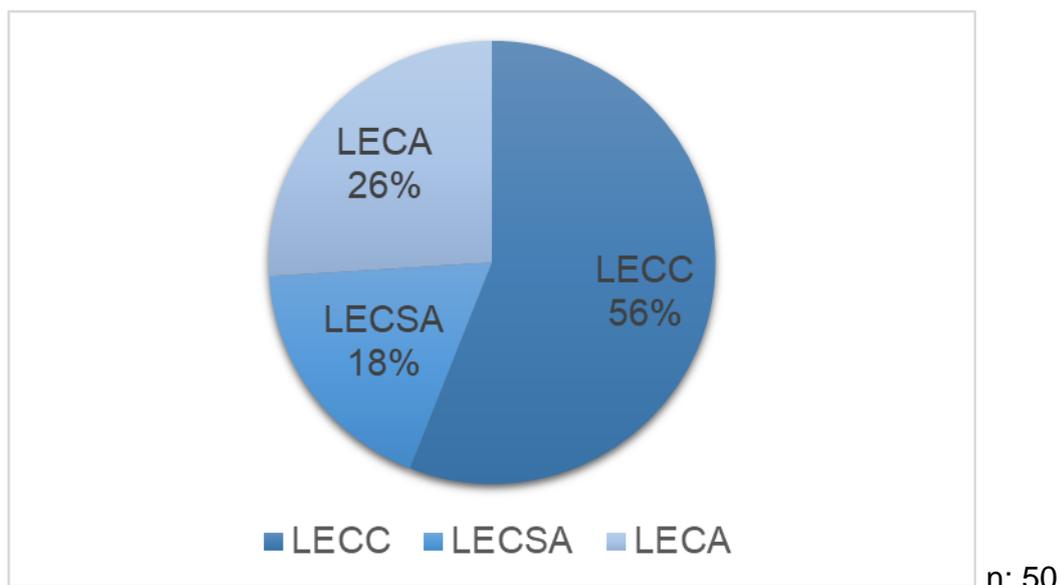
Figura 15. Distribución según localización de lesiones dermatológicas elementales en pacientes con lupus. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018.



A nuestros 61 usuarios reclutados se le realizó estudio anátomo patológico, como la mayoría presentaba más de una lesión, en algunos pacientes se tomaron más de una muestra de biopsia, en general con sacabocado, arrojando un total de 74 resultados anátomo patológicos, predominando las lesiones cutáneas específicas en 50 informes (68%), seguidas de las lesiones cutáneas inespecíficas en 21 resultados. (28%), y sólo en 3 casos (4%) encontramos las lesiones cutáneas de difícil clasificación.

A su vez, dentro de las 50 lesiones cutáneas específicas resultaron mayoría los casos Lupus Cutáneo Crónico (LECC) en 28 lesiones (56%), como se ve en la figura 16.

Figura 16. Distribución según lesiones cutáneas específicas de lupus en pacientes con lupus. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018.



Dentro del grupo de los 28 casos de LECC, predominaron las lesiones localizadas en 15 casos (54%) y 13 lesiones (46%) fueron generalizadas.

En esos pacientes con LECC, predominaron las múltiples lesiones, todas en zonas fotoexpuestas, sexo femenino 19, con un rango etario entre 16 y 74 años, con un promedio de 39,7 años, mayoría del área rural 16, los detalles en la Tabla 10.

Tabla 10. Características de pacientes con LECC. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018.

<u>LECC</u>	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
Una lesion	11	39,3
Múltiples lesiones	17	60,7
Lesiones fotoexpuestas	28	100
Sexo: -F	19	67,8
-M	9	32,1
Procedencia: -Urbana	16	57,1
-Rural	12	48,9
Trabajo Fotoexpuesto	21	75

Nota. N: 28. LECC: Lupus Cutáneo Crónico. F: Femenino. M: Masculino

En los 13 casos de Lupus Cutáneo Agudo (LECA) encontramos un rango etario de 18 a 72 años, un promedio de 40 años, y la siguiente distribución que se ve en la Tabla 11.

Tabla 11. Características de pacientes con LECA. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018.

<u>LECA</u>	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
Una lesion	1	7,7
Múltiples lesiones	12	92,3
Lesiones fotoexpuestas	10	77
Sexo: -F	8	61,5
-M	5	38,5
Procedencia: -Urbana	9	69,2
-Rural	4	30,8
Trabajo Fotoexpuesto	10	77

Nota. N: 13. LECA: Lupus Cutáneo Agudo. F: Femenino. M: Masculino

En las 9 lesiones de LECSA, el rango etario fue de 4 meses a 72 años de edad, con un promedio de 43,03. Los demás datos en la Tabla 12.

Tabla 12. Distribución según con LECSA en pacientes con lupus. Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.018.

<u>LECSA</u>	<u>Número</u>	<u>Porcentaje</u>
Múltiples lesiones	9	100
Fotoexposición de lesiones		
-Si	7	77,8
-No	2	22,2
Sexo: -F	7	77,8
-M	2	22,2
Procedencia: -Urbana	6	66,7
-Rural	3	33,3
Trabajo Fotoexpuesto	8	89

Nota. N: 9. LECSA: Lupus Cutáneo Sub Agudo. F: Femenino. M: Masculino

Por otro lado, dentro de las lesiones cutáneas inespecíficas obtuvimos esta distribución de la Tabla 13.

Tabla 13. Distribución según lesiones cutáneas inespecíficas de lupus en pacientes con lupus. Cátedra de Dermatología FCM - UNA. Período 2.008 al 2.018.

<u>Inespecíficas</u>	<u>Lesiones inespecíficas</u>	<u>Porcentaje</u>
Vasculitis	8	38
Paniculitis	6	29
Esclerodermiforme/Morfeiforme	4	19
Pioderma gangrenoso (Dermatosis neutrofílica)	1	5
Urticaria	1	5
Atrofia blanca	1	5

Nota. N: 21

En cuanto a las lesiones cutáneas de difícil clasificación encontramos 3 pacientes, de los cuales en 2 casos (67%) se observaron lesiones histológicas de lupus pernicio, ambas mujeres, en edad fértil, procedentes de medio urbano, con profesiones no fotoexpuestas, con lesiones desencadenadas por el frío, una de ellas en nariz y la otra en dedos de las manos; y un resultado (33%) correspondió a lupus túmido, también en persona del sexo femenino, en edad fértil, también de área urbana, con trabajo no fotoexpuesto y con lesiones en rostro.

A su vez cabe resaltar que, de los 61 pacientes incluidos en el estudio, 28 de ellos (45%) trajeron los resultados de ANA, de los cuales 24 (86%) fueron positivos. Por su parte, 20 pacientes del total (33%) portaban resultados de Ac Anti DNA, siendo positivos en 10 de los mismos (50%); a su vez, 13 individuos del total (21,3%) tenían resultados de Ac Anti Ro, siendo positivo en 10 casos (80%), con esta distribución de casos de Ac Anti Ro positivos: LECC (3 casos), LECSA (3 caso), Paniculitis (2 paientes), LECA (1 paciente), y Urticaria (1 persona). Por último, sólo 9 pacientes del

total de incluidos en el estudio, contaban con Ac Anti LA (15%), de esos pacientes sólo 3 (33,3%) fueron positivos, con esta distribución en un caso cada uno: LECSA, LECC, Urticaria. Los 33 pacientes restantes del estudio no trajeron ningún resultado al momento de la consulta y muchas de las personas ya no volvieron a control, por lo cual no tenemos todos los datos laboratoriales.

A todos los pacientes se le indicó una buena fotoprotección, medidas de cuidados generales de la piel, seguimiento de su medicación de base, se agregaron antipalúdicos (Hidroxicloroquina), si estaban sin esa medicación; y en los casos que ameritaba se agregaron corticoesteroides tópicos; además a todos se remitió para manejo en conjunto con reumatología.

Capítulo Sexto

6. Discusión

En nuestro trabajo incluimos los primeros 61 pacientes que acudieron a consultar en la cátedra de dermatología, con lupus eritematoso que presentaban lesiones en piel confirmadas por histopatología entre enero de 2008 y diciembre de 2018; casi no encontramos trabajos con una correlación entre las características clínicas y la histopatología de los pacientes con lupus eritematoso y lesiones cutáneas, por lo que resulta importante nuestra investigación.

Coincidente con la literatura y otros trabajos, encontramos predominio en el sexo femenino. (14, 24, 41,44)

A su vez, encontramos un promedio de edad de $40,36 \pm 16,64$ años, teniendo una edad predominante en el rango etario de 26 a 40 años, que también es coincidente con otro trabajo epidemiológico realizado en nuestro país en el año 2014 (14), similar también a otro estudio epidemiológico realizado en Colombia (44), así como coincidente con unos trabajos europeos (45, 48) y la literatura en general, que habla de predominio de lupus eritematoso en mujeres y en edad reproductiva.(1, 49)

En relación a la procedencia de los pacientes con lupus eritematoso incluidos en nuestro estudio, vimos que en su mayoría procedían de áreas urbanas (capital y alrededores), quizá debido a la accesibilidad a nuestro servicio de dermatología, este dato también coincide con la casuística anterior realizada en nuestro país, así como en otros reportes realizados en Latinoamérica, sin embargo, este dato no se contempló en estudios europeos y norteamericanos. A pesar de que la mayoría procedía del medio urbano, en nuestro estudio resultó estadísticamente significativa

la relación entre procedencia rural y lesiones específicas de lupus eritematoso cutáneo de tipo crónico, tal vez porque los pacientes, si bien menos del área rural, en su mayoría eran agricultores o personas que trabajan bajo exposición solar. (14, 15, 44,50)

Así como encontramos predominancia en mujeres y en edad reproductiva, la profesión más reportada en nuestro estudio fue la de los quehaceres domésticos o ama de casa (QHD), que también coincidió con otro trabajo epidemiológico paraguayo citado con anterioridad, en tanto que, en los demás grupos de estudio no dan relevancia a este dato, sin embargo encontramos que dan realce al nivel académico de los pacientes estudiados, por lo cual ese dato podemos equiparar con la profesión que se cita en nuestro estudio; pues en las demás investigaciones epidemiológicas la mayoría de sus sujetos de estudio no contaban con nivel superior de educación. En un trabajo colombiano del año 2017, encontraron pacientes con nivel universitario un poco mayor al nivel secundario, y además predominancia en el nivel socioeconómico medio, que tal vez podríamos transpolar a nuestro trabajo, puesto que nuestras amas de casa, siendo del medio urbano en la mayoría, podrían corresponder también al nivel medio. (14, 24, 33, 41, 44, 50)

En nuestra casuística, los sujetos en estudio al momento de la consulta en nuestro servicio de dermatología tenían en la mayoría de los casos lupus eritematoso sistémico con complicaciones u otras comorbilidades, como ser nefritis lúpica, trasplante renal, artritis, neurolupus, síndrome antifosfolipídico, miositis; además dos de las mismas estaban en etapa de gestación, una en el periodo de puerperio y otros con hipertensión arterial o diabetes mellitus, además observamos un caso de lupus neonatal, cuya madre falleció en el puerperio inmediato; sacando a colación que las lesiones en piel se hacen más evidentes cuando más complicaciones presentan los

pacientes, pudiendo usarse las manifestaciones cutáneas como un marcador de actividad e incluso de gravedad; tal como lo describe un trabajo realizado en nuestro país, además de ser la piel participe importante dentro de la clasificación del lupus como lo describe la literatura y otros trabajos relacionados. Además, resaltamos que fue estadísticamente significativa la relación entre LES con complicaciones y/o comorbilidades y las lesiones cutáneas específicas del lupus eritematoso.(2, 47, 49)

Con una mínima diferencia, era mayor la cantidad de pacientes que no estaba recibiendo medicación inmunosupresora para la enfermedad de base, ya sea por abandono o por directamente recibir la medicación para las complicaciones u otras enfermedades subyacentes, seguidos muy de cerca de los que sí estaban tratados, los cuales en casi todos los casos recibían Hidroxicloroquina, ya sea como única medicación, o con corticoesteroide o algún otro inmunosupresor; no hallamos en nuestro estudio pacientes tratados con biológicos, puesto que con ese tipo de medicación no contamos en nuestro hospital y son de precios muy elevados para nuestros pacientes. Esto coincide con otros estudios, como uno europeo, donde los pacientes también recibían en su mayoría antimaláricos, con o sin corticosteroides y/u otro inmunosupresor, además de las medicaciones para las complicaciones y comorbilidades asociadas, sin embargo, en un estudio cubano recibían en su mayoría corticoesteroides, y un estudio colombiano que reporta que casi todos sus pacientes recurrieron además a terapias alternativas, ya sea por ignorancia o por desesperación.(1, 15, 49, 50)

Los pacientes reclutados para nuestro trabajo, consultaron por las lesiones que aparecieron en piel antes de los 6 meses de evolución de manera predominante, dato muy positivo, de manera a llegar de forma temprana el diagnóstico de la enfermedad, y por consiguiente al tratamiento y mejor pronóstico; siendo, importante el

seguimiento a largo plazo, una vez diagnosticada la enfermedad cutánea, pues hay análisis e informes de otros estudios retrospectivos que citan a la afectación cutánea como precedente del LES, hasta incluso 14 años antes de las manifestaciones sistémicas. Rescatamos que fue estadísticamente significativo la evolución de mayor tiempo con lupus eritematoso cutáneo crónico. (45, 46, 51, 52)

En nuestro estudio, encontramos que casi en igual proporción los pacientes realizaron tratamiento previo; ya sea con algún corticoide o antibiótico tópico, o algún antihistamínico vía oral, o incluso las infusiones caseras; o bien, directamente no se aplicaron ninguna medicación antes de la consulta dermatológica, este dato es relevante, puesto que la automedicación antes de la consulta médica apropiada, por un lado retrasa la consulta y por ende el diagnóstico y todo lo que eso implica; es decir, tratamiento, pronóstico, evolución; y por otro lado, enmascara en muchas ocasiones la lesión de base, por consiguiente también atrasando el diagnóstico de la lesión cutánea, sin embargo, en los trabajos revisados no obtuvimos información sobre este dato en particular. (14, 44, 47)

Al examen físico, buscando las lesiones elementales cutáneas, encontramos que mayor porcentaje de pacientes presentaban múltiples lesiones, las cuales, a su vez, en su mayoría eran pápulas y placas eritemato descamativas características o placas alopécicas, distribuidas sobre todo en zonas fotoexpuestas, como ser rostro (ya sea mejillas, dorso nasal, orejas) principalmente, seguidos de miembros superiores, escote, espalda alta; resaltando que la lesión elemental dermatológica hallada al examen físico de piel y la presentación en áreas de fotoexposición fueron estadísticamente significativos con respecto a las lesiones cutáneas específicas de lupus eritematoso en nuestro estudio; que coincide con otros datos expuestos en la

literatura y en otros trabajos investigativos; pues sabemos que el sol es un factor determinante en su patogenia. (5, 26, 45, 49, 51)

Estas lesiones a su vez, en la gran mayoría se acompañaba de prurito, síntoma ya descrito también en la literatura y otras series de estudio. (26, 47)

Puesto que nuestro estudio se basa en la relación de las lesiones cutáneas en los pacientes con lupus eritematoso con manifestaciones cutáneas específicas e inespecíficas del lupus eritematoso, al total de pacientes estudiados se le había realizado estudio anátomo patológico, y como ya vimos con anterioridad, al tener mayor número de pacientes con múltiples lesiones, a algunos de ellos se le tomó más de una biopsia cutánea con sacabocado por lo general, arrojando un total de 74 resultados histopatológicos, de los cuales la mitad correspondían a lesiones cutáneas específicas del lupus eritematoso, es decir las que presentan dermatitis de interfase; predominantemente LECC, seguidas de LES y LECSA en ese orden dentro de las específicas; seguidas de las inespecíficas, y en menor medida de las difícil clasificación; cabe resaltar de que, a pesar de la importancia de la histopatología a la hora de diagnosticar y clasificar el lupus eritematoso cutáneo, existen muy pocos trabajos al respecto, es así, que hallamos un trabajo realizado por el servicio de dermatología del Hospital Cayetano Heredia de Perú entre los años 2003 y 2008, donde si bien no hicieron la disquisición de lesiones específicas o inespecíficas o de difícil clasificación; describieron los diversos hallazgos histopatológicos de las lesiones en piel de sus pacientes lúpicos, pudiendo perfectamente transpolarlos a nuestro estudio; de ese modo coincide con nuestra casuística que también encontraron mayor presencia de LECC, específicamente del tipo lupus discoide, seguidos de LECA y por último de LECSA, así como en nuestro caso; pero con respecto a las lesiones cutáneas inespecíficas o las de difícil clasificación del lupus

eritematoso, ellos encontraron en igual medida al LECA lesiones de paniculitis perniosis lúpica, seguidas del lupus tímido, incluso en mayor proporción que el LECSA, y por último lupus ampollar en igual cantidad que el LECSA. (25, 26, 53, 54)

A nivel laboratorial tuvimos datos poco relevantes, pues al ser la consulta ambulatoria, y puesto que nuestro servicio no cuenta con historias clínicas en red, muchos no traían sus resultados, y de los que acudían con algún laboratorio sumados al conjunto no arrojaban datos concluyentes, siendo esto un aspecto negativo a resaltar de nuestro trabajo, ya que es de utilidad correlacionar las lesiones cutáneas con los datos laboratoriales, sabiendo que es bien conocida la correlación de LECSA con anti Ro, Anti La. Además de ser útil para correlacionar con la actividad, como en otras series. (45, 48, 55)

El manejo de los pacientes que atendimos siempre tratamos de realizarlo de manera multidisciplinaria con el departamento de reumatología, medicina interna y otros departamentos según amerite el caso, sin embargo, cabe resaltar el manejo y seguimiento dificultoso de nuestros pacientes, pues muchos de ellos ya no vuelven a control, además de no contar con una sistematización de las historias clínicas en nuestro hospital. Sin embargo, estos datos son comparables con otros estudios de nuestro país y de nuestro continente, no así en Europa donde los pacientes acuden a control, además de existir tecnología y medios para el tratamiento. (14, 44, 45, 49, 56)

Capítulo Séptimo

7. Conclusión

1. Las lesiones cutáneas son más frecuente en mujeres (79%), con una media de la edad de $40,36 \pm 16,64$ años.
2. Predominaron las placas eritemato descamativas y/o alopecicas (68,5%), en zonas fotoexpuestas (48%), múltiples (71%).
3. Los hallazgos histopatológicos de las lesiones cutáneas específicas de lupus eritematoso es la dermatitis de interfase vacuolar con infiltrado inflamatorio superficial y profundo perifolicular. En tanto que en las inespecíficas son más diversas, destacando la vasculitis aguda neutrofílica leucocitoclástica.
4. Las lesiones cutáneas específicas (68%) fueron mayoría, a su vez dentro de éstas las lesiones de LECC (56%).

Capítulo Octavo

8. Bibliografía

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 2003; 82(5): 299-308.
2. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8): 2677-86.
3. Edworthy SM, Zatarain E, McShane DJ, Bloch DA. Analysis of the 1982 ARA lupus criteria data set by recursive partitioning methodology: new insights into the relative merit of individual criteria. *J Rheumatol* 1988; 15(10): 1493-8.
4. Piette JC. Updating the American College of Rheumatology criteria for systemic lupus erythematosus: comment on the letter by Hochberg. *Arthritis Rheum* 1998;41(4):751.
5. Sánchez-Schmidt JM, Pujol-Vallverdú RM. Diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas en el lupus eritematoso. *Semin Fund Esp Reumatol* 2006;7(1): 12-26.
6. Kuhn A, Wenzel J, Weyd H. Photosensitivity, apoptosis, and cytokines in the pathogenesis of lupus erythematosus: a critical review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 47(2): 148-62.

7. Tsokos GC, Gordon C, Smolen JS. Systemic Lupus Erythematosus: A Companion to Rheumatology. Elsevier Health Sciences 2007. 602 p.
8. Costenbader KH, Karlson EW, Mandl LA. Defining lupus cases for clinical studies: the Boston weighted criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002; 29(12): 2545-50.
9. Petri M, Magder L. Classification criteria for systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus* 2004;13(11): 829-37.
10. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2011; 377(9767): 721-31.
11. Zhang Q, Liang Y, Yuan H, Li S, Wang J-B, Li X-M, et al. Integrated analysis of lncRNA, miRNA and mRNA expression profiling in patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Med Sci AMS* 2019; 15(4): 872-9.
12. Shvedova A, Yanamala N, Kisin E, Khailullin T, Birch M, Fatkhutdinova L. Integrated Analysis of Dysregulated ncRNA and mRNA Expression Profiles in Humans Exposed to Carbon Nanotubes. *PLoS ONE* 2016;11(3): 1-32.
13. Iwata S, Tanaka Y. B-cell subsets, signaling and their roles in secretion of autoantibodies. *Lupus* 2016; 25(8): 850-6.
14. Vázquez MA, Rojas E, Losanto J, Bauman K, Acosta ME, Avila G, et al. Características clínico-epidemiológicas de los pacientes de la cohorte Lupus Paraguay (2013-2014). *Mem Inst Investig En Cienc Salud* 2019; 17(1): 69-74.

15. Stojan G, Petri M. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30(2): 144-50.
16. Furst DE, Clarke AE, Fernandes AW, Bancroft T, Greth W, Iorga SR. Incidence and prevalence of adult systemic lupus erythematosus in a large US managed-care population. *Lupus* 2013; 22(1): 99-105.
17. Housey M, DeGuire P, Lyon-Callo S, Wang L, Marder W, McCune WJ, et al. Incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus among Arab and Chaldean Americans in southeastern Michigan: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance Program. *Am J Public Health* 2015; 105(5): 74-79.
18. Hermansen M-LF, Lindhardsen J, Torp-Pedersen C, Faurschou M, Jacobsen S. Incidence of Systemic Lupus Erythematosus and Lupus Nephritis in Denmark: A Nationwide Cohort Study. *J Rheumatol.* 2016; 43(7): 1335-9.
19. Hiraki LT, Feldman CH, Liu J, Alarcón GS, Fischer MA, Winkelmayr WC, et al. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8): 2669-76.
20. Adinolfi A, Valentini E, Calabresi E, Tesei G, Signorini V, Barsotti S, et al. One year in review 2016: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(4): 569-74.
21. Moroni G, Quaglini S, Radice A, Trezzi B, Raffiotta F, Messa P, et al. The Value of a Panel of Autoantibodies for Predicting the Activity of Lupus Nephritis at Time of Renal Biopsy. *J Immunol Res* 2015; 2015: 1-9.

22. Rivas-Larrauri F, Yamazaki-Nakashimada MA. Systemic lupus erythematosus: Is it one disease? *Reumatol Clin* 2016; 12(5): 274-81.
23. Hersh AO, Arkin LM, Prahalad S. Immunogenetics of cutaneous lupus erythematosus. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28(4): 470-5.
24. Durosaro O, Davis MDP, Reed KB, Rohlinger AL. Incidence of cutaneous lupus erythematosus, 1965-2005: a population-based study. *Arch Dermatol* 2009; 145(3): 249-53.
25. 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.
26. Bielsa Marsol I, Rodríguez Caruncho C. Manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso. *Inmunología* 2010; 29(3): 100-10.
27. Bijl M, Reefman E, Limburg PC, Kallenberg CGM. Inflammatory clearance of apoptotic cells after UVB challenge. *Autoimmunity* 2007; 40(4): 244-8.
28. Meller S, Winterberg F, Gilliet M, Müller A, Lauceviciute I, Rieker J, et al. Ultraviolet radiation-induced injury, chemokines, and leukocyte recruitment: An amplification cycle triggering cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52(5): 1504-16.
29. Kuo C-F, Grainge MJ, Valdes AM, See L-C, Luo S-F, Yu K-H, et al. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and Coaggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *JAMA Intern Med* 2015; 175(9): 1518-26.

30. Sanchez E, Nadig A, Richardson BC, Freedman BI, Kaufman KM, Kelly JA, et al. Phenotypic associations of genetic susceptibility loci in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(10): 1752-7.
31. Cui YX, Fu CW, Jiang F, Ye LX, Meng W. Association of the interleukin-6 polymorphisms with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Lupus* 2015; 24(12): 1308-17.
32. Di Martino B. Dermatitis de interfase por drogas de las formas leves a las severas. Una visión dermatopatológica. *Our Dermatol Online* 2012; 3(1): 10-16.
33. Dickey BZ, Holland KE, Drolet BA, Galbraith SS, Lyon VB, Siegel DH, et al. Demographic and clinical characteristics of cutaneous lupus erythematosus at a paediatric dermatology referral centre. *Br J Dermatol* 2013; 169(2): 428-33.
34. Callen JP. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus, a distinct syndrome that is frequently unrecognized. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(2): 315-6.
35. Bielsa I, Herrero C, Font J, Mascaró JM. Lupus erythematosus and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16(6): 1265-7.
36. Reich A, Marcinow K, Bialynicki-Birula R. The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7: 27-32.
37. Redissi A, Litaïem N. Lupus Pernio. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2019. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536968/>

38. Proaño López NE, Arévalo Ordóñez IM. Elementos que reumatólogos y dermatólogos deberían conocer sobre el lupus eritematoso sistémico. *Rev Cuba Reumatol* 2016; 18(2): 150-4.
39. Reyes MV, Vanaclocha Sebastián F. Tratamiento del lupus eritematoso cutáneo resistente. *Semin Fund Esp Reumatol* 2012;13(3):77-84.
40. Tan TC, Fang H, Magder LS, Petri MA. Differences between male and female systemic lupus erythematosus in a multiethnic population. *J Rheumatol* 2012; 39(4): 759-69.
41. Alarcón GS, McGwin G, Petri M, Reveille JD, Ramsey-Goldman R, Kimberly RP, et al. Baseline characteristics of a multiethnic lupus cohort: PROFILE. *Lupus* 2002; 11(2): 95-101.
42. Bonilla-Martinez ZL, Albrecht J, Troxel AB, Taylor L, Okawa J, Dulay S, et al. The cutaneous lupus erythematosus disease area and severity index: a responsive instrument to measure activity and damage in patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2008;144(2):173-80.
43. Hulley SB., Cummming SR. *Desingning Clinical Research* 1988; 13: 220.
44. Caballero Uribe CV, Torrenegra A, Melendez M, Durante Y, Romeo O, Navarro E, et al. Características clínico-epidemiológicas del lupus eritematoso sistémico en los hospitales de tercer nivel de Barranquilla. *Rev Científica Salud Uninorte* 2012 [citado 23 de agosto de 2019];12(0). Disponible en: <http://rcientificas.uninorte.edu.co/index.php/salud/article/view/4222>

45. Franco V, Jaime C, Anaya Prada A, Padilla R, María L, Grajales V, et al. Cutaneous manifestations of early systemic lupus erythematosus and correlation with systemic activity. *Iatreia* 2011; 24(4): 359-64.
46. Hazelton RA, Reid AC, Rooney PJ. Cerebral systemic lupus erythematosus: a case report and evaluation of diagnostic tests. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43(4): 357-9.
47. Colmán IA, Avila G, Acosta ME, Aquino A, Centurión O, Duarte M. Manifestaciones clínicas y laboratoriales en el Lupus Eritematoso Sistémico-LES. *Mem Inst Investig En Cienc Salud* 2016;14(1): 94-109.
48. Paniagua M, Alexandra P, Doldán D, Emilio A, Gaona F, Inés M, et al. Complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Rev Nac* 2015; 7(1): 28-31.
49. Marrero B, Manuel W, Vizcaino Luna Y, Fusté Jiménez C, Otero G, Alina Z, et al. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes con lupus eritematoso sistémico. Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro. *Rev Cuba Reumatol* 2016;18:0-0.
50. Valencia P. Análisis de grupos focales en pacientes colombianos con lupus eritematoso sistémico: una mirada cualitativa a las representaciones de la enfermedad. *Rev Colomb Reumatol* 2017; 24(1): 11-7.
51. Méndez-Flores S, Tinoco-Fragoso F, Hernández-Molina G. Lupus eritematoso cutáneo, una entidad multidimensional. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc* 2015; 53(6): 764-72.

52. Callen J. Clinically Relevant Information About Cutaneous Lupus Erythematosus. Arch Dermatol 2009; 145(3): 316-319.
53. Salomon M, Samalvides F, Gordillo J, Gutiérrez C. Manifestaciones histopatológicas del lupus eritematoso cutáneo en pacientes del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2003-2008. Folia dermatol. Peru 2009; 20 (2): 64-70.
54. Panniculitis. Part II. Mostly lobular panniculitis. J Am Acad Dermatol. 1 de septiembre de 2001;45(3):325-64.
55. Riveros Frutos A, Casas I, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo M, et al. Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. Lupus 2017; 26(7): 698-706.
56. Puig, Ruíz de Morales J, Dauden E, Andreu J, Cervera R, Adán A, et al. La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España. Rev Esp Salud Pública 2019; 93(1): 1-19.

Capítulo Noveno

9.Anexos

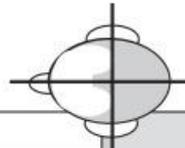
Anexo 1. Instrumento de medición de índice de severidad y área afectada en el lupus. (42)

E x t e n t	activity			damage		
	Anatomical Location	Erythema	Scale/ Hypertrophy	Dyspigmentation	Scarring/ Atrophy/ Panniculitis	Anatomical Location
		0-absent 1-pink; faint erythema 2- red; 3-dark red; purple/violaceous/ crusted/ hemorrhagic	0-absent; 1-scale 2- verrucous/ hypertrophic	0-absent, 1-dyspigmentaton	0 ... absent 1 ... scarring 2 ... severely atrophic scarring or panniculitis	
	Scalp				See below	Scalp
	Ears					Ears
	Nose (incl. malar area)					Nose (incl. malar area)
	Rest of the face					Rest of the face
	V-area neck (frontal)					V-area neck (frontal)
	Post. Neck &/or shoulders					Post. Neck &/or shoulders
	Chest					Chest
	Abdomen					Abdomen
	Back, buttocks					Back, buttocks
	Arms					Arms
	Hands					Hands
	Legs					Legs
	Feet					Feet

Mucous membrane

Mucous membrane lesions (examine if patient confirms involvement)	Report duration of dyspigmentation after active lesions have resolved (verbal report by patient ... tick appropriate box)
0-absent; 1-lesion or ulceration	<input type="checkbox"/> Dyspigmentation usually lasts less than 12 months (dyspigmentation score above remains) <input type="checkbox"/> Dyspigmentation usually lasts at least 12 months (dyspigmentation score is doubled)

Alopecia



Recent Hair loss (within the last 30 days/as reported by patient)	NB: if scarring and non-scarring aspects seem to coexist in one lesion, please score both	
1-Yes 0-No		
Divide the scalp into four quadrants as shown. The dividing line between right and left is the midline. The dividing line between frontal and occipital is the line connecting the highest points of the ear lobe. A quadrant is considered affected if there is a lesion within the quadrant.		
Alopecia (clinically not obviously scarred)	Scarring of the scalp (judged clinically)	
0-absent 1-diffuse; non-inflammatory 2-focal or patchy in one quadrant; 3-focal or patchy in more than one quadrant	0- absent 3- in one quadrant 4- two quadrants 5- three quadrants 6- affects the whole skull	

Total Activity Score
(For the activity score please add up the scores of the left side i.e. for Erythema, Scale/Hypertrophy, Mucous membrane involvement and Alopecia)

Total Damage Score
(For the damage score, please add up the scores of the right side, i.e. for Dyspigmentation, Scarring/Atrophy/Panniculitis and Scarring of the Scalp)

Nacionalidad:.....
.....

1 Motivo de Consulta.....

1,1 AEA:

1,2. Forma de
inicio.....
.....

1,3. Evolución en el
tiempo.....
.....

1,4 Síntomas acompañantes: Prurito Si () No ()

1,5 Dolor Si () No ()

2 Tratamiento previo: No ()

2,1 Si ()

2,2 Nombre de la medicación:
.....

2,3 Mejoró: Si () No ()

3 Existe otro miembro de la familia con igual afección?

Si () No ()

Antecedentes patológicos personales:

Lupus-especificar tipo:

HTA Sí No

Sí No

Dislipemia Sí No

Sí No

DM

Enf.coronaria

ACV Sí No

Otros:

Medicación habitual:

Corticoides Sí No

Sí No

Hidroxicloroquina Sí No

Sí No

Azatioprina

Biológicos

Otros-especificar:

Examen de la región afectada

5,1 Sitio de la lesión:

5,1.1 Cara ()

Cuero cabelludo ()

5,1.2 Tronco: Tórax anterior ()

Posterior ()

Abdomen anterior ()

Posterior ()

5,1.3. Extremidades: Superiores

Brazo () Antebrazo () Mano ()

Derecho () Izquierdo ()

Inferiores

Muslo () Pierna () Pie ()

Derecho () Izquierdo ()

5,1.4. Pliegues

Axilar D () I ()

Inguinal D () I ()

Poplíteo D () I ()

Inter-glúteo D () I ()

Retroauricular D () I ()

6.1 Bordes

6.1.1 Regular () 6.1.2 Irregular ()

7. Escamas Si () No ()

8. Límites: 8.1 Netos () 8.2 Difusos ()

9. N° de lesiones 1 () 2 () 3 () Más de 3 ()

10. Distribución: 10.1 Simétrica ()

10.2 Asimétrica ()

10.3 Generalizada ()

10.4 Localizada ()

10.5 Lineal ()

11. Sensibilidad Superficial:

11.1 Térmica: Normal ()

Alterada ()

11.2 Dolorosa: Normal ()

Alterada ()

11.3 Táctil: Normal ()

Alterada: Aumentada ()

Disminuida ()

12.Dermatosis asociada: Si ()

Cual?.....

No ()

13.1Dx clínico:

.....13.1.

1 Examen directo: Positivo () Tipo:

.....

Negativo ()

13.1.2 Cultivo: Positivo () Tipo:

.....

Negativo ()

14.1.

Anatomía

patológica.....

15. Fotografía Si ()

No ()

16.Dx

Final:

.....

17. Lesión específica:

Si

No.....

18. Tratamiento:

Anexo 3. Aprobación por la Dirección de Investigaciones de la FCM-UNA y por el comité de ética. Cátedra de Dermatología FCM - UNA. Período 2.008 al 2.018.

 UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIONES 

UNA_FCM_DI N° 156 /2018 San Lorenzo, 29 de junio de 2018

Señor
Dra. ROSALBA RIVEROS
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Asunción
Presente

De mi mayor consideración:

Junto con saludarla atentamente, tengo el agrado de dirigirme a usted con relación a su anteproyecto de tesis para maestría, que versa sobre:
"CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS E HISTOLÓGICAS DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO"

Al respecto, cumpla en comunicarle que su anteproyecto ha sido aprobado por el Comité Revisor y el Comité de Ética de la Dirección de Investigaciones, por lo que puede iniciar el proceso de realización de la tesis.

Sin otro particular, me despido con mi más alta estima y consideración.


Mg. Prof. Dra. **ANGÉLICA JIMÉNEZ de SAMUDIO**
Directora, Dirección de Investigaciones
Facultad de Ciencias Médicas UNA

AJS/eg

Avda. Mariscal López esquina Cruzada de la A
Hospital de Clínicas
investigacionesfcmunal@gm



IDENTIFICACIÓN	
ANTECEDENTES	Segunda Revisión. Ver DICTAMEN 13/2018.
ANTEPROYECTO ANALIZADO	"CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS E HISTOLÓGICAS DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO"
AUTOR	Dra. Rosalba Riveros
TUTOR	Prof. Dra. Beatriz Di Martino.

ANÁLISIS DEL ANTEPROYECTO DE TESIS	
ÍNDICE	Sin recomendaciones.
1. TÍTULO	Sin recomendaciones.
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	Sin recomendaciones.
3. OBJETIVOS	Sin recomendaciones. Guarda relación con el título y la pregunta de investigación.
4. JUSTIFICACIÓN	Sin recomendaciones.
5. MARCO TEÓRICO	Sin recomendaciones.
6. METODOLOGÍA	Sin recomendaciones.
6.1. Diseño	Sin recomendaciones. Modificado.
6.2. Muestreo	Sin recomendaciones.
6.3. Sujetos	
6.3.1. Población enfocada	Sin recomendaciones.
6.3.2. Población accesible	Sin recomendaciones.
6.3.3. Marco temporal	Sin recomendaciones.
6.3.4. Criterios de inclusión	Sin recomendaciones.
6.3.5. Criterios de exclusión	Sin recomendaciones.



6.3.6. Reclutamiento de datos	Sin recomendaciones.
6.4. Variables	Sin recomendaciones.
6.5. Instrumento de trabajo	Sin recomendaciones.
6.6. Mediciones	Sin recomendaciones.
6.7. Tamaño de la muestra	Sin recomendaciones.
6.8. Análisis y gestión de datos	Sin recomendaciones.
6.9. Control de calidad y pre-test	Sin recomendaciones.
7. Asuntos éticos	Ver dictamen del Comité de Ética de Investigaciones.
8. CRONOGRAMA	Sin recomendaciones.
9. BIBLIOGRAFÍA	Sin recomendaciones.

OBSERVACIONES	SE HAN REALIZADO LAS CORRECCIONES SUGERIDAS POR LA DIRECCIÓN, POR TANTO SE PUEDE DAR CURSO AL DESARROLLO DE LA TESIS.
---------------	---



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN
Facultad de Ciencias Médicas
Comité de Ética de la Investigación

M-10-0115

San Lorenzo, 10 de mayo de 2018

Señora

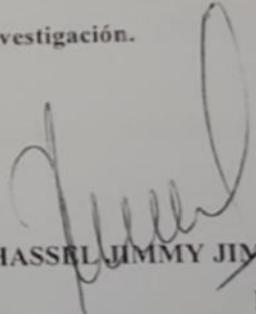
Prof. Dra. Angélica de Samudio, Directora
Dirección de Investigaciones
Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción
Presente

Me dirijo a Ud., con el objeto de remitir el dictamen del Comité de Ética de la Investigación (CEI) luego de las consideraciones del preopinante y la aprobación de la mayoría de los miembros sobre el Protocolo:

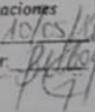
“CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS E HISTOLÓGICAS DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LOS PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO”

AUTORA: DRA. ROSALBA ELIZABETH RIVEROS RIVAROLA

Aprobado desde el punto de vista de la Ética de la Investigación.


PROF. DR. HASSEL JIMMY JIMÉNEZ R.
Presidente

Comité de Ética de la Investigación

Universidad Nacional de Asunción	
Facultad de Ciencias Médicas	
Dirección de Investigaciones	
ME N°: 109	Fecha: 10/05/18
7-30	Recibido por: 

NOMBRE.....

EDAD.....

NÚM. HC

Los pacientes con Lupus Eritematoso (LE) desarrollan con frecuencia manifestaciones cutáneas y/o mucosas, de las que 4 son criterios diagnósticos de LE sistémico. Las lesiones cutaneomucosas del LE pueden clasificarse en específicas (si presentan las alteraciones histológicas características de LE) o inespecíficas.

Las específicas de LE se subdividen en cutáneas agudas, subagudas y crónicas. Las inespecíficas se presentan con un gran número de manifestaciones que pueden clasificarse según si son o no secundarias a daño vascular. La correcta identificación de estas lesiones es un elemento importante para el diagnóstico y la actitud ante pacientes con LE, ya que en algunos casos estas lesiones cutáneo-mucosas pueden indicar actividad sistémica. Esto es importante para descartar otras lesiones similares, además de ayudar a determinar la extensión, gravedad y actividad de la enfermedad, por lo que la anatomía patológica es de incalculable valor.

A todo esto, acepto que he sido informado/a correctamente por la Dra. Rosalba E. Riveros R. con Registro Profesional N° 8052 y teléfono N° 0981554004.

LUGAR Y FECHA....., de de
201.....

FIRMA-Partecipante

Sr./a.....

.....

Anexo 5. Hoja de consentimiento informado para toma de biopsia cutánea para pacientes nuevos con lupus. Cátedra de Dermatología FCM - UNA. Período 2.008 al 2.018.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE TOMA DE BIOPSIA CUTÁNEA.

NOMBRE.....

EDAD.....

NÚM. HC

¿QUÉ ES Y CÓMO SE REALIZA? Es la extracción de una pequeña parte de la piel. Existen varios métodos para realizar una biopsia de piel. La mayoría de los procedimientos se pueden llevar a cabo fácilmente en centros médicos ambulatorios. La elección de la técnica está determinada por varios factores, entre los cuales se encuentra la ubicación, tamaño y tipo de lesión a la que se le va a tomar la biopsia. Todos los métodos deben incluir una inyección local o aplicación tópica de un anestésico. La técnica menos invasiva, la biopsia por raspado, implica la extracción de niveles superficiales de piel y no requiere el uso de suturas (puntos). Las biopsias en sacabocados se utilizan principalmente para lesiones de piel más profundas. Se extrae un cilindro pequeño de piel (generalmente del tamaño de un borrador de lápiz) con un instrumento filoso y hueco. Si se toma una muestra grande, se puede cerrar el área con suturas. En una biopsia por escisión, se extrae toda la lesión clínica. Para realizar este procedimiento se inyecta un anestésico local y luego se saca toda la protuberancia, la mancha o la úlcera, profundizando hasta donde sea necesario para extraer toda el área afectada. Se cierra luego la incisión con puntos de sutura.

¿PARA QUÉ SIRVE? Para diagnosticar o descartar una enfermedad de la piel (infecciosa, inflamatoria o tumoral).

¿QUÉ RIESGOS PUEDE HABER? Riesgos frecuentes: Dolor leve, hemorragia escasa. Riesgos infrecuentes: Infección local, hematoma, cicatriz hipertrófica (queloide). Riesgos personalizados: Otros riesgos o complicaciones que podrían aparecer, dada su situación clínica y sus circunstancias personales o profesionales, son.....

¿HAY OTRAS ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO? Realmente no. La biopsia cutánea es la forma más sencilla de obtener una muestra de piel, cuyo estudio resulta fundamental en su caso.

¿QUÉ CONSECUENCIAS SON PREVISIBLES DE LA NO REALIZACIÓN? No llegar a un diagnóstico preciso limita las posibilidades de un tratamiento correcto. Si después de leer detenidamente este documento desea más información, por favor, no dude en preguntar. Se le atenderá con mucho gusto. CONSENTIMIENTO Tras haber recibido información verbal clara y sencilla y leer este escrito explicativo sobre la BIOPSIA CUTÁNEA, he podido hacer preguntas y aclarar mis dudas sobre qué es, cómo se hace, para qué sirve, qué riesgos conlleva y por qué es importante en mi caso. Así, tras haber comprendido la información recibida, doy libremente mi consentimiento para la realización de dicho procedimiento. También se me ha indicado que puedo tener una copia de este documento y que puedo revocar el consentimiento en cualquier momento. Observaciones del paciente

A todo esto, libremente (sí o no).....LE DOY MI CONSENTIMIENTO.

LUGAR Y FECHA....., de de 201.....

Nombre del Participante:

Firma:

C.I N°

*Si es analfabeto

Un testigo que sepa leer y escribir debe firmar el consentimiento.

El paciente deberá dejar impresa su huella digital en el caso de que no pudiera firmar.

He presenciado la lectura del documento de consentimiento informado al participante, y el individuo ha tenido oportunidad de hacer preguntas.

Nombre del Testigo:

Firma:

Impresión de huella digital del paciente

Revocación de Consentimiento

Yo, _____ revoco el consentimiento de participación en el estudio arriba mencionado, con fecha

Fecha de la revocación:

Firma:

Nombre del participante _____ Firma del participante y/o familiar a cargo