



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**LUPUS ERITEMATOSO INDUCIDO POR FÁRMACOS
ASOCIADO A INHIBIDORES DE PUNTOS DE
CONTROL INMUNITARIO**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: MARLON DAMIÁN ERRAEZ RAMÓN

DIRECTOR: DR. ALEIFEL ANTONIO ESQUEDA JIMÉNEZ

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**LUPUS ERITEMATOSO INDUCIDO POR FÁRMACOS
ASOCIADO A INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL
INMUNITARIO**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: MARLON DAMIÁN ERRAEZ RAMÓN

DIRECTOR: DR. ALEIFEL ANTONIO ESQUEDA JIMÉNEZ

**CUENCA - ECUADOR
2025**

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORIA Y RESPONSABILIDAD

Marlon Damian Erraez Ramon portador de la cédula de ciudadanía N° **0104754015**. Declaro ser el autor de la obra: "**Lupus eritematoso inducido por fármacos asociado a inhibidores de puntos de control inmunitario**", sobre la cual me hago responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 30 de mayo de 2025

F: 

Marlon Damian Erraez Ramon
CI:0104754015

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado **"Lupus eritematoso inducido por fármacos asociado a inhibidores de puntos de control inmunitario "** realizado por **Marlon Damian Erraez Ramon** con documento de identidad **No. 0104754015**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 30 de mayo 2025


F.
Dr. Aleifel Antonio Esqueda Jiménez
DIRECTOR / TUTOR

Dedicatoria

Dedico este trabajo a todas aquellas personas que han sido una fuente constante de inspiración y apoyo a lo largo de mi camino. A mi familia, por su amor incondicional y su fe inquebrantable en mis capacidades. A mis amigos, por estar siempre presentes y por brindarme momentos de alegría y consuelo. A mis mentores y profesores, por guiar mi aprendizaje y fomentar mi curiosidad intelectual. Y, sobre todo, a aquellos que, con su fortaleza y resiliencia, me han enseñado el verdadero significado de la perseverancia y la superación.

1. Agradecimiento

Expreso mi más profundo agradecimiento a todas las personas que han contribuido de manera significativa a la realización de este proyecto. Agradezco a los profesionales y académicos cuyas investigaciones y enseñanzas han sido fundamentales para mi formación y han enriquecido este trabajo. Agradezco a mis compañeros por su invaluable apoyo, sus perspectivas y debates constructivos que han enriquecido mi aprendizaje. Un especial agradecimiento a mi familia y amigos por su apoyo emocional, comprensión y paciencia durante los momentos más desafiantes de este proceso. Su apoyo ha sido un pilar fundamental en mi camino hacia el logro de mis metas.

2. Resumen

Introducción: el lupus eritematoso inducido por fármacos es una afección autoinmune cuya severidad puede variar y afecta principalmente a mujeres, con una patogenia que incluye respuesta inmune hiperactiva y factores genéticos, hormonales y ambientales.

Objetivo general: evidenciar la asociación de lupus eritematoso inducido por fármacos y los IPCI.

Metodología: se llevó a cabo una revisión bibliográfica narrativa, analizando estudios de Pubmed, Science Direct y Scopus sobre la relación lupus eritematoso inducido mediante el uso de medicamentos que actúan como IPCI enfocándose en publicaciones indexadas relevantes y utilizando terminología MESH.

Resultados: investigaciones revelan respecto a los medicamentos que actúan inhibiendo los puntos de control del sistema inmune, como pembrolizumab, pueden reactivar o exacerbar el lupus eritematoso inducido por fármacos, con efectos adversos que van desde reacciones cutáneas a complicaciones severas.

Conclusiones: la relación entre el lupus eritematoso inducido por fármacos y los IPCI es compleja, ofreciendo beneficios terapéuticos y riesgos, especialmente en pacientes con predisposición autoinmune. Se destaca la necesidad de un enfoque personalizado y monitoreo riguroso para mejorar el tratamiento y calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: enfermedades autoinmunes, inhibidores de puntos de control inmunológico, lupus eritematoso.

3. Abstract

Introduction: drug-induced lupus erythematosus is an autoimmune condition whose severity can vary and primarily affects women, with a pathogenesis that includes hyperactive immune response and genetic, hormonal, and environmental factors.

General Objective: to demonstrate the association between drug-induced lupus erythematosus and immune checkpoint inhibitors (ICIs).

Methodology: a narrative literature review was conducted, analyzing studies from PubMed, Science Direct, and Scopus on the relationship between drug-induced lupus erythematosus and the use of medications that act as ICIs, focusing on relevant indexed publications and using MESH terminology.

Results: research reveals that medications which inhibit the immune system's checkpoints, such as pembrolizumab, can reactivate or exacerbate drug-induced lupus erythematosus, with adverse effects ranging from skin reactions to severe complications.

Conclusions: the relationship between drug-induced lupus erythematosus and ICIs is complex, offering therapeutic benefits and risks, especially in patients with autoimmune predisposition. The need for a personalized approach and rigorous monitoring is highlighted to improve treatment and quality of life for patients.

Keywords: autoimmune diseases, immune checkpoint inhibitors, lupus erythematosus.

Índice

1. Resumen.....	7
2. Abstract.....	8
3. Introducción.....	11
4. Marco teórico.....	13
4.1. Lupus Eritematoso inducido por fármacos.....	13
4.2. Epidemiología.....	14
4.3. Etiopatogenia.....	14
4.4. Manifestaciones clínicas.....	15
4.5. Diagnóstico y Tratamiento.....	15
4.6. Lupus eritematoso inducido por fármacos vs Lupus eritematoso sistémico.....	16
4.7. Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario.....	17
4.8. Interacción entre Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario y Enfermedades Autoinmunes.....	18
5. Objetivos.....	20
5.1. Objetivo general.....	20
5.2. Objetivos específicos.....	20
6. Metodología.....	21
6.1. Tipo de Estudio.....	21
6.2. Diseño del Estudio.....	21
6.3. Criterios de Elegibilidad.....	21
6.4. Palabras Clave.....	21
6.5. Fuentes de Información.....	21
6.6. Criterios de Inclusión.....	21
6.7. Criterios de Exclusión.....	21
6.8. Estrategia de Búsqueda.....	22
6.9. Selección de Estudio.....	22
6.10. Proceso de Recopilación y Extracción de Datos.....	22
6.11. Síntesis de Resultados.....	22
6.12. Sesgo.....	22
7. Resultados.....	23

8.	Discusión.....	29
9.	Conclusiones	32
10.	Bibliografía.....	33

4. Introducción

El lupus eritematoso inducido por fármacos (LEIF) es un trastorno autoinmune similar al lupus eritematoso sistémico (LES), causado por una respuesta inmunitaria excesiva de los linfocitos B y T y una disminución de la tolerancia a los autoantígenos. Resultante del uso prolongado de ciertos medicamentos, esta enfermedad implica una producción y eliminación deficiente de anticuerpos, la acumulación de complejos inmunes en tejidos, y la activación del sistema de complemento y las citocinas. Esto conduce a una variedad de síntomas clínicos, que pueden variar desde fatiga y dolor articular hasta complicaciones orgánicas graves (1).

La tasa de incidencia del LEIF, aunque no está claramente establecida, se considera menor en comparación con el LES. La prevalencia y mortalidad específicas del LEIF no están tan bien documentadas como en el LES, pero se sabe que el LEIF es reversible al suspender el fármaco causante. En contraste con el LES, que es una causa significativa de fallecimiento entre mujeres jóvenes, el LEIF no se asocia típicamente con una alta mortalidad (2, 3).

La patogenia del LEIF, como en el LES, implica la presencia de autoanticuerpos. Sin embargo, en el caso del LEIF, estos anticuerpos están estrechamente relacionados con la exposición a ciertos fármacos. Los medicamentos más asociados con el LEIF abarcan una gama que incluye bloqueadores de los canales de calcio, la hidroclorotiazida, griseofulvina, y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, así como el factor de necrosis tumoral alfa y los inhibidores de la bomba de protones, entre otros (4).

El tratamiento del LEIF se centra principalmente en la suspensión del fármaco causante. A diferencia del LES, donde el tratamiento incluye antipalúdicos, AINES, inmunosupresores y corticoesteroides, en el LEIF la resolución de la patología suele ocurrir tras la eliminación del agente desencadenante, aunque en algunos casos pueden requerirse medidas terapéuticas adicionales para controlar los síntomas (5 - 7).

Respecto a los inhibidores de puntos de control inmunológicos (IPCI) y su relación

con el LEIF, se plantea la interrogante sobre si pudieran ser una causa del LEIF, dada su capacidad para alterar la respuesta inmunitaria(8, 9). Estos fármacos, como el ipilimumab, pembrolizumab y nivolumab, son conocidos por su uso en el tratamiento de diversas enfermedades, incluido el cáncer, y pueden influir en la aparición de condiciones autoinmunes (10, 11). Esto lleva a plantear la siguiente interrogante: ¿Pueden los IPCI ser una causa del LEIF?

5. Marco teórico

5.1. Lupus Eritematoso inducido por fármacos

El LEIF es una afección autoinmune que surge como reacción a ciertos medicamentos, presentando síntomas similares al LES, pero con características distintivas. Se desencadena por medicamentos como procainamida, hidralazina y minociclina, manifestándose a través de erupciones cutáneas, fiebre, dolor articular y fatiga.

Para diagnosticar el LEIF, se toma en cuenta el historial clínico del paciente y los síntomas presentes. Además, se realizan exámenes de laboratorio, destacando la importancia de identificar la presencia de anticuerpos antinucleares (12).

A diferencia del LES, el LEIF suele tener un perfil serológico menos complejo, con un título positivo de ANA, pero menor presencia de otros autoanticuerpos. Las manifestaciones clínicas en el LEIF son generalmente menos severas, con menores complicaciones renales y neurológicas. Cuando se identifica y se suspende el medicamento causante, los síntomas de LEIF suelen mejorar significativamente, y en muchos casos, la enfermedad puede remitir por completo (12).

El manejo de LEIF implica principalmente la discontinuación del fármaco causante. Además, se pueden administrar medicamentos antiinflamatorios y corticosteroides para controlar los síntomas. El seguimiento regular es crucial para ajustar el tratamiento y monitorizar la evolución de la enfermedad. La educación del paciente sobre los medicamentos que pueden desencadenar LEIF es esencial para su prevención. Diferenciar el LEIF de otras enfermedades autoinmunes es fundamental para un diagnóstico correcto y evitar tratamientos inadecuados. La investigación continua en este campo busca comprender mejor la patogenia del LEIF y mejorar las estrategias de tratamiento y prevención (12).

5.2. Epidemiología.

En cuanto al LEIF, se ha observado una mayor prevalencia en mujeres en comparación con los hombres, con una proporción aproximada de 10 mujeres por cada hombre afectado. Sin embargo, esta prevalencia en hombres tiende a incrementarse con la edad. Se reporta que la prevalencia general de LEIF es de 40 casos por cada 100,000 personas, pero esta cifra asciende a 200 por cada 100,000 en poblaciones afroamericanas. En Estados Unidos, la prevalencia estimada de LEIF es de alrededor de 124 casos por cada 100,000 habitantes (12).

5.3. Etiopatogenia.

Como es bien conocido, la causa etiológica del lupus eritematoso inducido por fármacos no se conoce del todo en la actualidad, sin embargo, Los estudios sugieren que, en casos de LEIF, una producción anormal de anticuerpos desencadena una respuesta autoinmune excesiva. Esto resulta en daños a diversos órganos y sistemas del cuerpo (13).

Existen factores de riesgo que pueden llevar a que una persona desarrolle LEIF, entre ellos los más relevantes son el sexo femenino, edad reproductiva, raza afroamericana e hispana y los antecedentes familiares de esta enfermedad. También hay factores genéticos o hereditarios, se encontraron en algunas pacientes alteraciones en muchos genes de distintos cromosomas, siendo el 6 el más involucrado. Los factores ambientales también influyen ya que al ser factores externos pueden agravar o inducir a pacientes con factores genéticos a padecer de LEIF (13).

La presencia de anticuerpos es fundamental para el desarrollo de esta patología, estos anticuerpos son ácidos nucleicos y proteínas nucleares, existe una proliferación de células T y B. Por último, el factor farmacológico es clave, existen fármacos que pueden desencadenar la enfermedad, pero con la peculiaridad de que cuando estos sean suspendidos, la enfermedad también desaparece (13).

5.4. Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones del LEIF son muy variadas, pudiendo ir desde afecciones leves en articulaciones hasta manifestaciones graves del sistema nervioso central. Es común que se presenten síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso, fatiga, los cuales se manifiestan en una gran proporción de los pacientes afectados por esta condición (14).

Las mialgias también son frecuentes, encontrándose en un alto porcentaje de los pacientes, mientras que la artritis y/o artralgiás están presentes en la mayoría de los casos, siendo comúnmente migratorias, poliarticulares y simétricas. El compromiso mucocutáneo es característico, manifestándose a menudo como una erupción en las mejillas y nariz, respetando los pliegues nasolabiales. En cuanto al compromiso cardiovascular, puede observarse aterosclerosis acelerada con enfermedad coronaria, siendo esta una causa importante de mortalidad. El compromiso renal también es relevante, estando presente en una proporción significativa de los afectados y pudiendo desarrollar nefritis. Además, en el compromiso oftálmico se puede observar inflamación en la arteria de la retina (14).

5.5. Diagnóstico y Tratamiento

Las manifestaciones del LEIF son muy variadas, pudiendo ir desde afecciones leves en articulaciones hasta manifestaciones graves del sistema nervioso central. Es común que se presenten síntomas constitucionales como fiebre, pérdida de peso, fatiga, los cuales se manifiestan en una gran proporción de los pacientes afectados por esta condición (14).

Las mialgias también son frecuentes, encontrándose en un alto porcentaje de los pacientes, mientras que la artritis y/o artralgiás están presentes en la mayoría de los casos, siendo comúnmente migratorias, poliarticulares y simétricas. El compromiso mucocutáneo es característico, manifestándose a menudo como una erupción en las mejillas y nariz,

respetando los pliegues nasolabiales. En cuanto al compromiso cardiovascular, puede observarse aterosclerosis acelerada con enfermedad coronaria, siendo esta una causa importante de mortalidad. El compromiso renal también es relevante, estando presente en una proporción significativa de los afectados y pudiendo desarrollar nefritis. Además, en el compromiso oftálmico se puede observar inflamación en la arteria de la retina (14).

5.6. Lupus eritematoso inducido por fármacos vs Lupus eritematoso sistémico

El LEIF y el LES son dos formas de lupus con similitudes y diferencias clave. Ambos presentan síntomas autoinmunes como erupciones cutáneas, dolor articular y fatiga, pero difieren en su origen y algunas manifestaciones clínicas. El LEIF es causado por una reacción a ciertos medicamentos, incluyendo fármacos como procainamida, hidralazina y ciertos antiepilépticos, mientras que el LES es una enfermedad autoinmune crónica de origen desconocido (12).

En términos de diagnóstico, ambos presentan un título positivo de anticuerpos antinucleares (ANA), pero el LEIF suele mostrar un perfil serológico más limitado, con una menor prevalencia de otros autoanticuerpos que son comúnmente observados en el LES. Clínicamente, el LEIF tiende a tener síntomas menos severos, y las complicaciones renales y neurológicas son menos comunes en comparación con el LES. Además, mientras que el LES es una condición crónica con episodios de remisión y exacerbación, los síntomas del LEIF suelen mejorar significativamente o incluso desaparecer completamente tras la suspensión del medicamento causante (15).

El manejo del LEIF se centra en la identificación y discontinuación del fármaco responsable, junto con el tratamiento sintomático, que puede incluir antiinflamatorios y corticosteroides. En cambio, el tratamiento del LES es más complejo y a menudo requiere un enfoque más agresivo para manejar la enfermedad a largo plazo, incluyendo

inmunosupresores. El pronóstico para los pacientes con LEIF generalmente es favorable una vez que se retira el medicamento causante, mientras que el LES requiere un manejo continuo y puede tener un curso más impredecible (16).

Es fundamental diferenciar entre estas dos condiciones para garantizar un tratamiento adecuado y evitar intervenciones innecesarias. Aunque comparten características clínicas, la comprensión de sus diferencias subyacentes es esencial para un manejo efectivo y para mejorar los resultados para los pacientes.

5.7. Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario.

La investigación indica que el LEIF puede estar ligado a una producción anormal de anticuerpos, lo que provoca una reacción autoinmune desmedida y conlleva a daños en varios órganos y sistemas del cuerpo (10). En términos generales, la ICI y otros tipos de inmunoterapia pueden considerarse como una forma de inmunoterapia pasiva que intensifica las respuestas inmunitarias ya existentes en el cuerpo. Se distinguen principalmente dos tipos de estos medicamentos, cada uno con mecanismos y sitios de acción diferentes: por un lado, los anti-CTLA-4, como el ipilimumab, y por otro, los anti-PD/PD-L 1/2, que incluyen medicamentos como nivolumab y pembrolizumab (10). Los IPCI se utilizan en el tratamiento de varias formas de cáncer, como los de mama, vejiga, pulmón, hígado, colon, cuello uterino, estómago, recto y piel, entre otros (17).

Los IPCI pueden causar efectos secundarios autoinmunes que difieren de los efectos de la quimioterapia y requieren un enfoque de manejo específico. Se ha notado que los efectos gastrointestinales son más comunes en los inhibidores de CTLA-4, mientras que problemas pulmonares o tiroideos suelen presentarse con mayor frecuencia en los inhibidores de PD-1 (10).

Los efectos adversos hepáticos son menos comunes y se manifiestan con una

frecuencia similar en ambos tipos de IPCI. De manera general, los efectos secundarios más notorios en ambos casos incluyen síntomas cutáneos, como prurito o vitíligo. La gestión de estos efectos secundarios implica principalmente la detección temprana de síntomas y su rápida resolución mediante tratamiento específico, que puede incluir la continuación de esteroides orales (18).

Aunque el uso de la inmunoterapia está aumentando, hay poblaciones de pacientes, como aquellos con sistemas inmunológicos debilitados o comprometidos, incluyendo a los que tienen enfermedades autoinmunes, los que han recibido trasplantes de sangre u órganos sólidos, o los que sufren enfermedades crónicas, que suelen ser excluidos de la mayoría de los ensayos clínicos (19).

5.8. Interacción entre Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario y Enfermedades Autoinmunes

Según la Organización Mundial de la Salud, hay más de 80 enfermedades autoinmunes. Generalmente, estas enfermedades se consideran una contraindicación, aunque no absoluta, en ensayos clínicos con IPCI. Esto se debe al riesgo elevado de agravar una enfermedad autoinmune preexistente, como el LEIF (10). El uso de ICI en pacientes con neoplasias que tienen antecedentes de enfermedades autoinmunes puede aumentar la autoinmunidad, llevando a complicaciones graves e incluso mortales. Los efectos adversos relacionados con la inmunoterapia (EARI) suelen presentar síntomas similares a los de pacientes con síndromes autoinmunes.

Aunque hay una asociación entre enfermedades autoinmunes y diversas neoplasias, se necesita más investigación en este campo (19). En un estudio, de 4870 eventos reumatológicos reportados, se identificaron casos de LEIF. Estos casos incluyeron tanto formas cutáneas como

sistémicas y estaban relacionados con diversos IPCI, como nivolumab y pembrolizumab (20).

Se ha encontrado que un tercio o más de los pacientes con enfermedades reumáticas preexistentes u otras enfermedades sistémicas o autoinmunitarias experimentan exacerbaciones de su trastorno previo debido al tratamiento con ICI para neoplasias malignas. Muchos han sido tratados exitosamente con glucocorticoides u otros tratamientos, pero algunos han necesitado interrumpir temporalmente su tratamiento con ICI (21).

Los IPCI, como el ipilimumab y el nivolumab, están vinculados a varios efectos secundarios que afectan al sistema inmunológico. Estos incluyen dermatitis, prurito, hepatitis, diarrea e hipofisitis. Con el aumento de pacientes sometidos a inmunoterapia, se han observado eventos adversos inmunológicos raros y poco frecuentes, que se asemejan a fenómenos autoinmunes conocidos, como el LEIF. Casos recientes han documentado este tipo de lupus como un nuevo evento adverso relacionado con el sistema inmunitario (22).

Otros casos de LEIF incluyen pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico, melanoma en estadio IV y carcinoma de ovario, asociados con el uso de nivolumab. También se ha informado un caso de lupus buloso en un paciente con cáncer de pulmón después de usar nivolumab, así como lupus eritematoso discoide relacionado con este medicamento. En el Reino Unido, se reportó un caso donde el uso de otro inhibidor de PD-1, pembrolizumab, se asoció con un brote de LEIF en manos, cara y cuero cabelludo, diagnosticado inicialmente varios años antes (23).

6. Objetivos

6.1. Objetivo general:

Evidenciar la asociación de lupus eritematoso inducido por fármacos y los inhibidores de puntos de control inmunitario.

6.2. Objetivos específicos:

- Identificar mediante discusión científica los Inhibidores de Puntos de Control Inmunitario relacionados a la aparición de lupus eritematoso inducido por fármacos.
- Señalar con ayuda de discusión literaria las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso inducido por fármacos asociado a inhibidores de puntos de control inmunitario.
- Contrastar la relación del lupus eritematoso inducido por fármacos y los inhibidores de puntos de control inmunitario.

7. Metodología

7.1. Tipo de Estudio

Revisión bibliográfica narrativa.

7.2. Diseño del Estudio

Se llevó a cabo una revisión de la literatura científica, enfocándose en artículos que exploran la conexión entre el LEIF y los IPCI.

7.3. Criterios de Elegibilidad

Se incluyeron estudios que investigaran la asociación entre LEIF y los IPCI.

7.4. Palabras Clave

Enfermedades autoinmunes, IPCI, LEIF.

7.5. Fuentes de Información

Bases de datos consultadas: Pubmed, Science Direct, Scopus.

7.6. Criterios de Inclusión

Artículos referentes al LEIF relacionados con IPCI, publicados en revistas indexadas y considerados de alto impacto científico (cuartiles Q1-Q4).

7.7. Criterios de Exclusión

Se excluyeron artículos que no proporcionaban información relevante sobre el tema, artículos incompletos, trabajos de tesis, revistas no indexadas, monografías y libros.

7.8. Estrategia de Búsqueda

Se utilizó terminología MESH con el operador booleano “AND” para la búsqueda de artículos en español e inglés.

7.9. Selección de Estudio

Se llevó a cabo una selección meticulosa basada en los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos.

7.10. Proceso de Recopilación y Extracción de Datos

Se recopilaron datos de los estudios seleccionados, enfocándose en aspectos relevantes para la revisión, como resultados, metodologías y conclusiones.

7.11. Síntesis de Resultados

Los datos extraídos fueron sintetizados y analizados para obtener una comprensión integral de la relación entre LEIF y los IPCI.

7.12. Sesgo

Se reconoce el potencial de sesgo en la selección de artículos y en la interpretación de los resultados, por lo que se realizó un esfuerzo consciente para incluir una variedad de perspectivas y enfoques metodológicos.

8. Resultados

Tabla 1

Resultados

Identificar mediante discusión científica los IPCI relacionados a la aparición de LEIF				
Autor	Año	Muestra	Tipo de estudio	Resultados
Spagnoletti et al. (24)	2022	No especificado	Análisis de caso y revisión de literatura	El estudio trata sobre un caso de reactivación inesperada y grave de LEIF después de recibir quimioterapia con pembrolizumab para tratar un cáncer de pulmón de células no pequeñas oligometastásico. Basándose en datos de estudios retrospectivos y reportes de casos, se sugiere cautela en el uso de IPCI en pacientes con enfermedades autoinmunes preexistentes, debido al riesgo elevado de toxicidad severa. El estudio enfatiza la necesidad de un balance de riesgo-beneficio cuidadoso en la inmunoterapia para pacientes con enfermedades autoinmunes graves como el LES.
Sánchez et al. (25)	2023	No especificado	Artículo de revisión	El estudio se enfocó en identificar los IPCI relacionados con el LEIF, una enfermedad autoinmune que afecta principalmente a mujeres. Subraya la relevancia de los autoanticuerpos y la interacción entre la inmunidad adaptativa e innata, así como la influencia de factores genéticos y ambientales. Sugiere que los IPCI son clave en la regulación inmune, pudiendo influir en el desarrollo del LEIF. Estos inhibidores modulan la actividad inmunológica, lo que puede desencadenar autoinmunidad.
Garbarino et al. (26)	2023	No especificado	Artículo de revisión	Este análisis resalta los efectos secundarios reumatológicos derivados del uso de IPCI en tratamientos oncológicos. Se pone especial atención en identificar casos donde estos medicamentos pueden estar relacionados con el desarrollo de LEIF. Aunque el LES inducido por IPCI es poco frecuente,

				se sugiere que los polimorfismos en genes relacionados con PD1 y CTLA4 pueden provocar manifestaciones de lupus, resaltando la necesidad de una evaluación cuidadosa en pacientes bajo tratamiento con IPCI.
Enríquez-Mejía (27)	2023	No especificado	Investigación teórica/experimental	Se enfoca en la fisiopatología del LEIF, una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por daño a órganos, tejidos y células debido a autoanticuerpos y complejos inmunitarios. Aunque no se menciona específicamente la relación con los IPCI, el estudio resalta la importancia de factores genéticos y ambientales, como la radiación ultravioleta, en la exacerbación de la enfermedad. Además, se destaca el papel de las células apoptóticas y las alteraciones en el balance de ciertas citocinas, como TNF-alfa e IL-10, en la patogénesis del LEIF.
Chavarría-Tapia et al. (28)	2021	No especificado	Artículo de revisión	Este estudio se centra en el tratamiento del LEIF mediante el uso de anticuerpos monoclonales. Sin embargo, no aborda específicamente la conexión entre los IPCI y la aparición del LEIF. Sin embargo, se destaca que los anticuerpos monoclonales, como el belimumab, han mostrado eficacia en reducir los brotes y mejorar la actividad serológica en pacientes con LES. La investigación se centra en la necesidad de terapias más específicas y menos dañinas que los tratamientos convencionales, lo cual abre una vía prometedora en el manejo del LEIF con terapias biológicas.
Señalar con ayuda de discusión literaria las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso inducido por fármacos asociado a IPCI.				
Autor	Año	Muestra	Tipo de estudio	Resultados
Lan et al. (29)	2021	Caso de una mujer de 62 años con LES	Reporte de caso y revisión de literatura	El estudio presenta el caso de una mujer de 62 años con LEIF de larga duración, quien mostró una respuesta efectiva, aunque tardía al tratamiento prolongado con pembrolizumab, un IPCI, para la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), una complicación infecciosa grave causada por el virus JC. A pesar de la alta carga viral de JC y el estado inmunosuprimido de la paciente debido a dosis altas de esteroides y rituximab, no se

				observaron eventos adversos relacionados con el sistema inmune (irAE). Este caso resalta la consideración de los ICI como tratamiento potencial en pacientes con LEIF y PML progresiva, dada la naturaleza letal de PML y la falta de medicación efectiva.
Takeda et al. (30)	2022	Caso de una mujer japonesa de 49 años	Reporte de caso	El estudio describe a una paciente con carcinoma orofaríngeo recurrente tratada con pembrolizumab, un IPCI, quien desarrolló una reacción cutánea similar al lupus eritematoso pernio y cumplió con los criterios de LEIF. La paciente no mostró síntomas de LEIF previos al tratamiento con ICI. Los hallazgos incluyeron eritema, coloración violácea en extremidades, linfopenia, positividad para anticuerpos antinucleares y anti-Smith, y niveles bajos de C3 del complemento. Este caso subraya la relación potencial entre el uso de ICIs y la inducción o exacerbación de LEIF.
Shen et al. (31)	2021	No aplica	Revisión bibliográfica	La revisión subraya que los IPCI pueden causar eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico, conocidos como IRAE, incluyendo enfermedades y manifestaciones reumáticas como artritis inflamatoria, polimialgia reumática, miositis, vasculitis, síndrome seco y de Sjogen, y LEIF. Estos IRAE resultan de una activación inmune no específica que conduce a inflamación en órganos no objetivo y autoinmunidad. El diagnóstico y tratamiento tempranos de estas condiciones son cruciales para mejorar los resultados y la calidad de vida de los pacientes con cáncer.
Quach et al. (32)	2021	Pacientes tratados con inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI)	Revisión y análisis de casos	El estudio revela que los IPCI pueden causar una variedad de eventos adversos cutáneos, incluyendo dermatosis eccematosas, morbiliformes, liquenoides, vitiligo y prurito. Además, se identifican eventos adversos menos comunes como dermatosis psoriasiformes, trastornos ampollosos y reacciones graves como el síndrome de Stevens-Johnson. En particular, se subraya que los ICI pueden provocar reacciones reumatológicas

				con manifestaciones cutáneas, como esclerodermia, dermatomiositis y lupus eritematoso cutáneo. Estas reacciones suelen responder a tratamientos con esteroides tópicos o sistémicos, aunque en algunos casos pueden requerir terapias alternativas.
Melissaropoulos (33)	2020	Pacientes tratados con inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI)	Revisión de la literatura	Los IPCI tienen la capacidad de provocar una variedad de eventos adversos que afectan al sistema inmunológico, conocidos como irAE, algunos de los cuales pertenecen al campo de la reumatología. Los irAE musculoesqueléticos más comunes incluyen artritis inflamatoria, polimialgia reumática y miositis. Las manifestaciones reumáticas no musculoesqueléticas, aunque menos frecuentes, abarcan condiciones como el síndrome seco, las vasculitis y la sarcoidosis. Los casos de lupus eritematoso sistémico o esclerodermia asociados con ICI son extremadamente raros. La mayoría de los irAE musculoesqueléticos son de severidad leve a moderada y pueden tratarse con esteroides sin interrumpir el tratamiento con ICI. En casos graves, se puede requerir terapia inmunosupresora más intensa y la suspensión permanente del ICI. Se recomienda a los oncólogos examinar regularmente a los pacientes bajo tratamiento con ICI para detectar síntomas musculoesqueléticos inflamatorios y buscar asesoramiento reumatológico en caso de síntomas persistentes.

Contrastar la relación del lupus eritematoso inducido por fármacos y los IPCI.				
Autor	Año	Muestra	Tipo de estudio	Resultados
Zhong et al. (34)	2020	Pacientes tratados con inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI)	Revisión y análisis de casos reportados	Los IPCI tienen la capacidad de desencadenar varios eventos adversos que afectan al sistema inmunológico, conocidos como irAE, incluyendo manifestaciones reumáticas como artralgia, artritis, mialgia, miositis, vasculitis, síndrome seco, esclerodermia y LEIF. Los pacientes con anticuerpos autoinmunes preexistentes y enfermedades autoinmunes tienen mayor propensión a desarrollar irAEs. En el caso específico del

				LES, su relación con los ICI es menos común en comparación con otras condiciones reumáticas inducidas por estos tratamientos.
Stefanski y Dorner (35)	2021	Estudio de las interacciones celulares en el lupus eritematoso sistémico (LES)	Revisión de hallazgos recientes y experiencias clínicas	El estudio revela que los linfocitos B juegan un papel crucial en la patogénesis del LEIF, a través de la producción de autoanticuerpos, presentación de antígenos, coestimulación y secreción de citocinas. Las moléculas coestimuladoras y coinhibidoras, como CD40/CD40L e ICOS/ICOSL, son fundamentales en la interacción patológica de células B y T en LEIF, influenciando la formación de centros germinales y tejido linfoide ectópico. Se sugiere que la disfunción de moléculas inhibitoras como PD-1/PD-L1 y BTLA puede alterar las funciones de las células B en LEIF. Estos hallazgos apuntan a que modulando las respuestas inmunes mediante el bloqueo de señales coactivadoras o potenciando señales coinhibidoras en diferentes tipos celulares es un enfoque prometedor para tratar enfermedades autoinmunes, permitiendo un mejor control de la enfermedad activa y posiblemente la resolución de la autoinmunidad crónica.
Apalla et al. (36)	2020	Pacientes que recibieron IPCI y desarrollaron penfigoide ampoloso (PA) Tipo de estudio: Revisión de registros de pacientes	Revisión de registros de pacientes	Se identificaron trece pacientes con penfigoide ampoloso inducido por ICI. La mayoría se trató con prednisolona en dosis bajas (0,3-0,5 mg/kg/día). En 11 de 12 pacientes tratados con esteroides sistémicos, se logró un control adecuado de la PA, mientras que en uno fue necesario aumentar la dosis. La dosis acumulada promedio de prednisona fue de 419,2 mg y el tiempo medio hasta el control de la PA fue de 15,8 días. En siete pacientes, el tratamiento con ICI continuó sin modificaciones, mientras que en otros fue interrumpido temporal o permanentemente. Los resultados sugieren que una intervención temprana puede permitir un manejo efectivo de la PA con dosis bajas de esteroides, sin interferir significativamente con el tratamiento de ICI. Las erupciones de

grado 1/2 podrían manejarse con prednisolona en dosis bajas y esteroides tópicos, mientras que, en casos más graves, se recomienda iniciar con prednisolona sistémica en dosis bajas sin alterar el ICI.

9. Discusión

La discusión científica actual sobre los IPCI y su relación con el LEIF se enfoca en su interacción y riesgos potenciales. El estudio de Spagnoletti et al. (24) resalta un caso de reactivación de LEIF con pembrolizumab, mostrando la necesidad de precaución en pacientes con autoinmunidad preexistente al usar ICIs. Sánchez et al. (25) examinan cómo los ICIs afectan la regulación inmune y pueden influir en el desarrollo de LEIF, destacando la interacción entre inmunidad adaptativa e innata y factores genéticos y ambientales.

Garbarino et al. (26) vinculan el uso de ICIs con la aparición de LEIF, sugiriendo que polimorfismos genéticos en PD1 y CTLA4 pueden ser factores contribuyentes. Por otro lado, Enríquez-Mejía (27) se centra en la fisiopatología del LEIF sin referirse directamente a los ICIs, mientras que Chavarría-Tapia (28) discute el papel de los anticuerpos monoclonales, como el belimumab, en el tratamiento de LEIF.

Estos estudios indican una conexión entre ICIs y LEIF, aunque es un fenómeno poco frecuente. Subrayan la importancia de un manejo cuidadoso en pacientes con autoinmunidad y el desarrollo de estrategias efectivas para tratar y monitorear la autoinmunidad inducida por ICIs.

La relación entre los IPCI y el LEIF es compleja, como lo demuestran varios estudios. El caso de Lan et al. (29) muestra una respuesta positiva al tratamiento con pembrolizumab en una paciente con LEIF, sin efectos adversos graves, lo que sugiere un potencial terapéutico para los ICIs en ciertas circunstancias. Sin embargo, Takeda et al. (30) reportaron casos donde el tratamiento con ICIs desencadenó manifestaciones similares al LEIF, lo que indica un posible riesgo de inducir autoinmunidad.

Las revisiones de Shen et al. (31), Quach et al. (32) y Melissaropoulos (33) amplían la perspectiva sobre los efectos secundarios de los ICIs, incluyendo el LEIF, aunque estos casos son raros. Estos estudios resaltan la importancia de una evaluación cuidadosa del riesgo-

beneficio en el uso de ICIs en pacientes con enfermedades autoinmunes, subrayando la necesidad de un enfoque individualizado en el tratamiento.

La relación entre el LEIF y los IPCI es un área de interés creciente en la investigación médica. Según la revisión de Zhong et al. (34), los ICI pueden causar una variedad de eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico, aunque el LEIF inducido por estos tratamientos es menos frecuente. Esto indica una interacción compleja entre los ICI y las enfermedades autoinmunes. El estudio de Stefanski y Dörner (35) destaca el papel de las interacciones celulares en el LEIF, sugiriendo que los ICI, al alterar estas interacciones, podrían influir en la enfermedad.

El análisis de Apalla et al. (36) sobre el penfigoide ampoloso inducido por ICI resalta la importancia de un manejo temprano y cuidadoso de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico, un enfoque que podría aplicarse al manejo del LEIF inducido por ICI. Estos estudios sugieren una interacción significativa entre los ICI y el LEIF, necesitando una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios en pacientes con enfermedades autoinmunes preexistentes o susceptibles.

La relación entre el LEIF y los IPCI es compleja, como lo evidencian diversos estudios. Spagnoletti et al. (24), Sánchez et al. (25) y Garbarino et al. (26) destacan la necesidad de considerar los antecedentes de enfermedades autoinmunes y la predisposición genética al usar ICIs, especialmente por el riesgo de reactivación del LEIF. Estos estudios subrayan que los ICIs pueden influir en la regulación inmune, afectando el desarrollo o exacerbación de enfermedades autoinmunes.

Por otro lado, Enríquez-Mejía (27) y Chavarría-Tapia (28) aportan conocimientos sobre la patogénesis del LEIF y el papel de los anticuerpos monoclonales en su tratamiento, aunque no se centran directamente en los ICIs. Los casos reportados por Lan et al. (29) y Takeda et al. (30) muestran tanto la eficacia potencial como los riesgos asociados con los ICIs

en pacientes con LEIF. Además, las revisiones de Shen et al. (31), Quach et al. (32) y Melissaropoulos (33) ofrecen una visión más amplia de los eventos adversos inmunológicos relacionados con los ICIs, incluyendo el LEIF.

En conjunto, estos estudios indican una asociación significativa pero compleja entre los ICIs y el LEIF, requiriendo un manejo cuidadoso y personalizado de los pacientes, basado en una evaluación exhaustiva de los riesgos y beneficios. La comprensión de esta interacción es crucial y sigue evolucionando con el desarrollo de nuevos datos y tratamientos.

10. Conclusiones

En el estudio sobre la asociación del LEIF y los IPCI, se han alcanzado conclusiones significativas que abordan los objetivos planteados. En primer lugar, se ha evidenciado una asociación clara entre el LEIF y los ICI, aunque esta relación es compleja y multifacética. Los inhibidores como pembrolizumab y otros agentes anti-PD1 han sido identificados como factores relevantes en la aparición o exacerbación del LEIF, destacando la necesidad de una evaluación cuidadosa en pacientes con predisposición a enfermedades autoinmunes.

Respecto a las manifestaciones clínicas del LEIF asociado a ICIs, se observó que los síntomas pueden variar desde reactivaciones de enfermedades autoinmunes preexistentes hasta la aparición de nuevas manifestaciones clínicas de esta condición. Casos reportados en la literatura científica indican que los pacientes pueden experimentar desde reacciones cutáneas hasta alteraciones más graves.

Al contrastar la relación entre el LEIF y los ICI, se concluye que los ICIs pueden actuar como un doble filo, presentando tanto riesgos como oportunidades terapéuticas para pacientes con esta condición. Es imperativo un enfoque personalizado y cuidadoso en el uso de estos fármacos, evaluando los riesgos y beneficios y considerando el historial médico y genético del paciente. La investigación destaca la importancia de un monitoreo riguroso y la necesidad de estrategias de tratamiento más efectivas para manejar esta interacción compleja.

Este estudio refuerza la comprensión de la delicada relación entre el LEIF y los ICI, subrayando la importancia de un manejo clínico cuidadoso y de la continuación de la investigación en esta área para optimizar los resultados del tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por esta interacción.

11. Bibliografía

1. Kiriakidou, M., & Ching, C. L. (2020). Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of Internal Medicine*, 172(11), ITC81-ITC96.
2. Yu, H., Nagafuchi, Y., & Fujio, K. (2021). Clinical and Immunological Biomarkers for Systemic Lupus Erythematosus. *Biomolecules*, 11(7), 928.
3. Barber, M. R. W., Drenkard, C., Falasinnu, T., Hoi, A., Mak, A., Kow, N. Y., et al. (2021). Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*, 17(9), 515-532.
4. Islam, M. A., Khandker, S. S., Kotyla, P. J., & Hassan, R. (2020). Immunomodulatory Effects of Diet and Nutrients in Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Systematic Review. *Frontiers in Immunology*, 11, 1477.
5. Zucchi, D., Elefante, E., Schilirò, D., Signorini, V., Trentin, F., Bortoluzzi, A., et al. (2022). One year in review 2022: systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 40(1), 4-14.
6. López, L., Martínez, V., Gonzales, G., et al. (2019). Lupus eritematoso cutáneo subagudo tipo anular. Presentación de un caso. *Revista Centro Dermatológico Pascua*, 28(2), 71-75. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/COMPLETOS/derma/2019/cd192.pdf#page=29>
7. Chavarría-Tapia, A., Fernández-Corella, A., Marenco-Acosta, H., Shen Zhou, Y., Ugalde-Zumbado, M., & Mora-Román, J. J., et al. (2021). Anticuerpos monoclonales y el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. *Revista Tecnología en Marcha*, 34(1), 25-39.
8. Emperiale, V., Rubio, E. R., Cuba, J. S., & Castañeda, N. G. (2021). Lupus eritematoso sistémico (II). Estrategia terapéutica. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(31), 1751-1759.

9. García, C. (2022). Nuevos avances en la terapia del lupus eritematoso sistémico. Recuperado de <https://idus.us.es/handle/11441/143780>
10. Molinero Muñoz, M., Zamora Barrios, M. D., Martínez Sesmero, J. M., Molinero Muñoz, M., Zamora Barrios, M. D., & Martínez Sesmero, J. M. (2020). Efectividad y seguridad de inhibidores de puntos de control inmunitario en pacientes excluidos de ensayos clínicos. *Revista de la OFIL*, 30(4), 325-328.
11. Tamariz Campillo, A. F., Corona Deschamps, A., Mellado Orellana, R., Díaz Greene, E. J., Rodríguez Weber, F. L., Tamariz Campillo, A. F., et al. (2021). Inhibidores de puntos de control inmunitario en estadios avanzados de melanoma. *Acta Médica Grupo Ángeles*, 19(1), 108-115.
12. Narváez, J. (2020). Lupus eritematoso sistémico 2020. *Medicina Clínica*, 155(11), 494-501.
13. Cuasqui, V. E. I., Rojas, I. A. G., Pineda, P. A. C., Sanmartín, J. E. S. (2022). Actualización en el manejo del Lupus Eritematoso sistemático. *RECIMUNDO*, 6(4), 299-315.
14. González Jiménez, D., Mejía Bonilla, S., & Cruz Fallas, M. (2021). Lupus eritematoso sistémico: enfoque general de la enfermedad. *Revista Médica Sinergia*, 6(1), e630.
15. Aringer, M., & Petri, M. (2020). New classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology*, 32(6), 590-596.
16. Pretel, M., Marquès, L., & España, A. (2014). Lupus eritematoso inducido por fármacos. *Actas Dermosifiliográficas*, 105(1), 18-30.
17. Bermejo Toscano, Á. (2021). Inhibidores de puntos de control inmunitario en la terapia del cáncer. Recuperado de <https://idus.us.es/handle/11441/132557>
18. Haanen, J. B. A. G., Carbone, F., Robert, C., Kerr, K. M., Peters, S., Larkin, J., et al. (2017). Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice

- Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 28(suppl_4), iv119-iv142.
19. Giat, E., Ehrenfeld, M., & Shoenfeld, Y. (2017). Cancer and autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, 16(10), 1049-1057.
 20. Raschi, E., Antonazzo, I. C., Poluzzi, E., & De Ponti, F. (2021). Drug-induced systemic lupus erythematosus: should immune checkpoint inhibitors be added to the evolving list? *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(7), e120.
 21. Cappelli, L. C., & Bingham, C. O. (2021). Expert Perspective: Immune Checkpoint Inhibitors and Rheumatologic Complications. *Arthritis & Rheumatology*, 73(4), 553-565.
 22. Kosche, C., Owen, J. L., & Choi, J. N. (2019). Widespread subacute cutaneous lupus erythematosus in a patient receiving checkpoint inhibitor immunotherapy with ipilimumab and nivolumab. *Dermatology Online Journal*, 25(10), 13030/qt4md713j8.
 23. Manjunath, J., Mochel, M., & Nutan, F. (2022). Nivolumab-Induced de novo Discoid Lupus Erythematosus. *Case Reports in Dermatology*, 14(1), 88-92.
 24. Spagnoletti A, Platania M, Brambilla M, Occhipinti M. Systemic lupus erythematosus reactivation after chemoimmunotherapy in preexisting autoimmune disease - Andrea Spagnoletti, Marco Platania, Marta Brambilla, Mario Occhipinti, Luca Canziani, Antonello Cabras, Leonardo Provenzano, Alberto Giovanni Leone, Paolo Ambrosini, Arsela Prelaj, 2022 [Internet]. 2022 [citado 9 de enero de 2024]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/03008916211067565?icid=int.sj-abstract.similar-articles.5>
 25. Sánchez JPS, Guerra MCO, Siado JÁS, Marengo JJM, Garcés JPS, Guerra MCO, et al. Lupus Eritematoso Sistémico: generalidades sobre su fisiopatología, clínica, abordaje diagnóstico y terapéutico. *Revista Paraguaya de Reumatología*. junio de 2023;9(1):25-

- 32.
26. Garbarino MC, Manzano N, Messina O, Zylberman M. Eventos adversos reumatológicos secundarios al uso de inhibidores de punto de control inmunitario. *Reumatol Clin*. 1 de abril de 2023;19(4):215-22.
27. Enríquez-Mejía MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. *Rev Med Inv*. 1 de enero de 2013;1(1):8-16.
28. Chavarría-Tapia A, Fernández-Corella A, Marenco-Acosta H, Shen Zhou Y, Ugalde-Zumbado M, Mora-Román JJ, et al. Anticuerpos monoclonales y el tratamiento del lupus eritematoso sistémico. *Revista Tecnología en Marcha*. marzo de 2021;34(1):25-39.
29. Lan TY, Chen YS, Cheng CF, Huang ST, Shen CY, Hsu PN. Progressive multifocal leukoencephalopathy in systemic lupus erythematosus managed with pembrolizumab: A case report with literature review. *Lupus*. octubre de 2021;30(11):1849-55.
30. Takeda K, Nakano K, Udagawa S, Fukuda N, Nishizawa A, Ono M, et al. Chilblain lupus-like cutaneous reaction associated with systemic lupus erythematosus induced by immune checkpoint inhibitor. *Rheumatology*. 1 de enero de 2022;61(1):e13-4.
31. Shen P, Deng X, Hu Z, Chen Z, Huang Y, Wang K, et al. Rheumatic Manifestations and Diseases From Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Immunotherapy. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:762247.
32. Quach HT, Johnson DB, LeBoeuf NR, Zwerner JP, Dewan AK. Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. octubre de 2021;85(4):956-66.
33. Melissaropoulos K, Klavdianou K, Filippopoulou A, Kalofonou F, Kalofonos H, Daoussis D. Rheumatic Manifestations in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 11 de mayo de 2020;21(9):3389.

34. Zhong H, Zhou J, Xu D, Zeng X. Rheumatic immune-related adverse events induced by immune checkpoint inhibitors. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2021;17(3):178-85.
35. Stefanski AL, Dörner T. Immune checkpoints and the multiple faces of B cells in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology*. 1 de noviembre de 2021;33(6):592-7.
36. Apalla Z, Lallas A, Delli F, Lazaridou E, Papalampou S, Apostolidou S, et al. Management of immune checkpoint inhibitor–induced bullous pemphigoid. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 de febrero de 2021;84(2):540-3.

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Marlon Damian Erraez Ramon portador de la cédula de ciudadanía N^o **0104754015**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación "**Lupus eritematoso inducido por fármacos asociado a inhibidores de puntos de control inmunitario**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 30 de mayo de 2025

F: 
Marlon Damian Erraez Ramon
0104754015