

# Lupus Eritematoso Cutáneo y Lupus Eritematoso Sistémico. Revisión de una historia sin fin

AURELIO CARVALLO V.

Depto. de Medicina. Sección Reumatología. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.  
Unidad de Reumatología Hospital San Juan de Dios.

*No permitas que me engañe el pensamiento de que ya sé bastante. Por el contrario, concédeme la fuerza, la alegría y la ambición de saber más cada día. Pues el arte es inacabable, y la mente del hombre siempre puede crecer. (Fragmento de la "Oración de Maimónides")*

## Palabras clave:

Lupus  
Piel  
Inmunogenética

## Key words:

Lupus  
Skin  
Immunogenetics

## RESUMEN

El lupus eritematoso es una afección que se conoce desde antiguo, referida en especial al compromiso cutáneo, pero ha sido mejor definida desde principios del siglo XIX, constituyéndose como una enfermedad sistémica con una base autoinmune. Mecanismos patogénicos inmunogenéticos desempeñan un papel en la susceptibilidad a la enfermedad, sobre la que actuarían variaciones hormonales y factores ambientales. De esta interacción deriva la producción de múltiples anomalías inmunológicas, cuya acción sobre los tejidos da origen a la expresión clínica de la enfermedad. La relación entre el compromiso cutáneo, en especial crónico discoide, y sistémico, ha sido un factor de polémica, importante de dilucidar por el significado terapéutico y de pronóstico para el enfermo. De esta revisión se puede concluir que las diferentes manifestaciones del lupus constituyen una misma enfermedad, pero probablemente factores etiopatogénicos genéticos, hormonales y ambientales marcan la diferencia.

## SUMMARY

Lupus erythematosus is a condition that has been known since ancient times, especially referring to skin involvement, but has been better defined since the beginning of the 19th century, constituting itself as a systemic disease with an autoimmune basis. Immunogenetic pathogenic mechanisms play a role in disease susceptibility, on which hormonal variations and environmental factors would act. From this interaction derives the production of multiple immunological abnormalities, whose action on the tissues gives rise to the clinical expression of the disease. The relationship between cutaneous involvement, especially chronic discoid, and systemic, has been a controversial factor, important to elucidate due to its therapeutic and prognostic significance for the patient. From this review it can be concluded that the different manifestations of lupus constitute the same disease, but genetics, hormonal and environmental etiopathogenic factors probably make the difference.

**Correspondencia:** Dr. Aurelio Carvallo  
aureliocarvallo@hotmail.com

El lupus es una enfermedad posiblemente conocida desde antiguo, y sus descripciones se orientaron originalmente hacia la piel, esto es, hacia una enfermedad cutánea. Pero no todo es así, ya que en los aforismos de Hipócrates (460- 335 aC),<sup>1</sup> se señala: “las enfermedades que se originan en la primavera son alteraciones maníacas, melancólicas y epilépticas; flujos sanguíneos, anginas, coriza, disfonía, lepra y... un exantema y que la mayoría de las veces termina en ulceraciones, tubérculos y enfermedades articulares”. De este modo y como señala Iglesias A. en Historia del lupus<sup>2</sup> en esta descripción se presentan por primera vez trastornos de personalidad, manifestaciones neurológicas, hemorragia vaginal, que podrían o no estar asociadas a las cutáneas y articulares. O sea, que, si había asociación, serían alteraciones que van más allá del compromiso solo de la piel. Se podría conjeturar o presumir que, de ser así, estas fueran las primeras descripciones del lupus, no solo cutáneo, sino también sistémico; sin embargo, como Iglesias también lo señala “no hay una fundamentación histórica” y son solo presunciones.

Probablemente el primer caso documentado de lupus en el mundo se encontró en Latinoamérica, específicamente en Perú, donde se identificó una momia de la cultura Huari, cuya muerte habría ocurrido aproximadamente en el año 890 dC, y que pertenecía a una niña de aproximadamente 14 años, de una talla de 130 cm. Esta momia fue estudiada exhaustivamente, tanto desde el punto de vista macroscópico como microscópico (microscopía de luz y electrónica) y radiología. Su piel era gruesa y se encontraron elementos de glomerulonefritis, visualizándose a través de microscopía electrónica cuerpos de inclusión en los riñones. Notable estudio realizado por investigadores de la Universidad de Virginia y Alejandro Pezzia, arqueólogo del museo regional de Ica.<sup>2,3</sup>

## El Lupus como enfermedad cutánea

Con excepción de los antecedentes anteriores, que en realidad afloran como producto de investigaciones realizadas en los últimos dos siglos, el lupus se siguió considerando una enfermedad cutánea. El término “lupus”, sigue siendo algo oscuro respecto a su origen. Hay fundamentos referentes a que las primeras descripciones se referían a lesiones como ulceraciones extensas y habitualmente profundas de la piel. En latín lupus sig-

nifica lobo, y puede que este término se utilizara en la antigüedad para describir que las lesiones de la piel de estos enfermos, se semejaban a las que dejaba la mordedura de lobo. De este modo, en el período medieval, el término lupus se aplicó a una enfermedad de la piel caracterizada principalmente por ulceraciones faciales.

En el siglo XIX, en 1851, el médico francés Louis A. Cazenave, estudioso de las enfermedades de la piel y autor de numerosas publicaciones, introduce el término “lupus eritematoso”, que vino a sustituir al de “eritema centrífugo” previamente creado por su maestro Laurent Bielt. De este modo se complementa el término lupus con el vocablo eritematoso (de eritema que significa rojo) y se acuña el nombre Lupus eritematoso.<sup>2</sup>

Hasta aquí el lupus se consideraba como una enfermedad de la piel, describiéndose muy probablemente lo que hoy conocemos como lupus discoide. Sin embargo, en 1875, los médicos austriacos Ferdinand von Hebra y su yerno Moritz Kaposi formulan la hipótesis de que más allá de la piel, existen en esta afección elementos de una enfermedad sistémica. Es precisamente Kaposi quien hace una detallada descripción de una forma ya diseminada. Destaca el eritema erisipeloides, la preferencia por mujeres, los síntomas articulares, la fiebre, la anemia, las adenopatías, la asociación con la tuberculosis y su fatal desenlace.<sup>4</sup>

Se creaba así un puente entre lo limitado y lo diseminado; entre una expresión solo cutánea y la extensión al resto del organismo; se abría un nuevo horizonte para estos enfermos.

En años posteriores, entre 1895 y 1903, el médico canadiense William Osler, define al lupus como una enfermedad sistémica, planteando que la base de esta afección es una vasculitis con manifestaciones cutáneas, articulares, digestivas, pleuropulmonares y renales, acompañadas de fiebre y compromiso general. Significó un gran paso, que se complementa cuatro decenios después, en 1948, en que el médico norteamericano Malcolm Hargraves, describe la “célula LE”, expresión de un trastorno inmunológico. Las investigaciones posteriores sellan el concepto de una enfermedad autoinmune, caracterizada por la presencia de múltiples anticuerpos dirigidos contra una gran variedad de antígenos nucleares y citoplasmáticos. Ulteriores investigaciones destacan la presencia de inmunocomplejos en la producción del daño tisular, el papel del complemento, las alteraciones de macrófagos y linfocitos T y B, y la influencia de fac-

tores genéticos, hormonales y ambientales en una afectación multidimensional. Se constituye así una de las pocas enfermedades capaces de comprometer todo el organismo, y más aún, no solo el cuerpo, sino también la mente. Se constituye el lupus eritematoso sistémico.

En Chile, Armas Cruz R, en 1944, diagnóstica los primeros casos y realiza, en 1950, junto a Harnecker J. la primera publicación, señalando que es una enfermedad que “ya ha franqueado las barreras de la dermatología pura y ha pasado a ser una enfermedad general, que requiere, por lo tanto, ser conocida además por todo médico general clínico y práctico”<sup>5</sup>

### Lupus cutáneo y sistémico ¿una sola enfermedad?

Con los antecedentes señalados, se deduce que el lupus, a través de una larga trayectoria ha ido definiendo sus características, desde los atisbos hipocráticos, pasando por confusas descripciones de enfermedad cutánea en la antigüedad y edad media, hasta la luz que abre Cazenave catalogándolo como lupus eritematoso. Luego, tras los trabajos e investigaciones de Kaposi, Osler y los estudios de Hargraves, se afirma como una enfermedad sistémica autoinmune con base genética.<sup>6,7</sup>

La pregunta es ¿cuál es la relación entre el lupus eritematoso cutáneo (LEC) y el lupus eritematoso sistémico (LES)? ¿Es toda una misma enfermedad? ¿Hay casos exclusivamente cutáneos y casos exclusivamente sistémicos? ¿Cuál es la relación entre ambos?

Revisiones de los años 50, o sea, poco después de la descripción de la célula LE, se planteaban estas preguntas, habiendo quienes pensaron que el lupus crónico discoide, no tenía ninguna relación con el sistémico y que se trataba de dos procesos diferentes.<sup>4,7</sup>

Múltiples investigaciones posteriores han buscado una unidad. El concepto actual es que el LES es un ejemplo de una enfermedad multisistémica, en la que a su vez participa la piel, que se compromete con una alta frecuencia (70% - 85%), sea al inicio o durante la evolución.<sup>8</sup> A su vez, se considera que las manifestaciones cutáneas del lupus son múltiples, según lo señala la clasificación de Guillain NJ y Sontheimer RD (1981).<sup>8-12</sup> (Tabla 1), siendo junto con las articulares, las más frecuentes de esta afección. Ambas “se tienen a la mano”, es decir, se pueden ver, palpar, tocar y sus exámenes complementarios son fáciles de realizar y de ser histológicos (frecuentes en piel) son superficiales y en general poco invasivos para el paciente.

## Tabla 1. Clasificación del Lupus Cutáneo<sup>11,12</sup>

Adaptada de Gilliam y Sontheimer

### 1. Lesiones cutáneas específicas de lupus eritematoso cutáneo

(histopatología específica)

- Lupus cutáneo agudo:
  - Localizado
  - Generalizado
  - Necrosis epidérmica
- Lupus cutáneo subagudo:
  - Anular policíclico
  - Pápulo escamoso (psoriasiforme)
  - Mixto
- Lupus cutáneo crónico:
  - Discoide: localizado/generalizado
  - Hipertrófico (verrucoso)
  - Profundo (paniculitis lúpica)
  - Con afección de mucosa
  - Sobreposición con liquen plano

### 2. Lesiones cutáneas inespecíficas del lupus eritematoso cutáneo

(histopatología no específica)

- Lesiones vasculares:
    - Vasculitis leucocitoclástica: púrpura palpable, urticaria.
    - Vasculitis livedoide
      - Telangiectasias periungueales
      - Livedo reticularis
      - Fenómeno de Raynaud
      - Eritromelalgia
  - Fotosensibilidad
  - Alopecia (no cicatricial): areata, pelo lúpico
  - Esclerodactilia
  - Calcinosis
  - Lesiones ampollares
  - Eritema multiforme
- ### 3. Lesiones cutáneas de difícil clasificación
- Lupus tumido
  - Perniosis lúpica

La variabilidad de las lesiones cutáneas es muy amplia y, desde el lupus discoide de las primeras descripciones, se ha abierto una amplia gama de expresión lúpica en la piel. Algunas se estiman como específicas y otras, si bien no lo son, acompañan con mayor o menor frecuencia a la enfermedad<sup>11,12</sup> La diferenciación la establecen las características histopatológicas de las lesiones. Las específicas comprenden lesiones que son propias de la enfermedad y que permiten per se el diagnóstico del compromiso cutáneo (Tabla 2). Se incluyen en este grupo tres subgrupos: lupus eritematoso cutáneo agudo, subagudo y crónico. Cada grupo incluye diferentes variantes que se definen por sus características clínicas, inmunológicas e histológicas. El segundo, las inespecíficas, son lesiones que, presentándose frecuencia variable, no tiene las características específicas del lupus cutáneo y pueden, además, estar también presentes en otras afecciones, especialmente autoinmunes del tejido conectivo. Un tercer grupo, propuesto por algunos autores, lo constituyen lesiones inciertas, que pueden estar presentes en el lupus, pero que no tienen una clasificación definida.<sup>12</sup> Muchas veces las múltiples lesiones cutáneas plantean diagnósticos diferenciales con otras patologías, para lo cual, más allá de la clínica e histología, en el último tiempo han aparecido métodos no invasivos como la dermoscopia.<sup>13</sup>

### Tabla2.

#### Histología del lupus eritematoso cutáneo<sup>10</sup>

Se engloban como *dermatitis de la interfase*.

Hiperqueratosis con taponamiento folicular

Queratinocitos necróticos

Degeneración vacuolar de la capa basal

Infiltrados perivascular de linfocitos

Incontinencia del pigmento

Cualquiera de estas lesiones permite establecer por sí mismas, el diagnóstico de lupus eritematoso cutáneo.

Estas manifestaciones, si bien propias de la enfermedad cutánea, se engloban y acompañan con frecuencia variable, a la enfermedad sistémica. Unas comprometen más la piel como hecho único, con menos tendencia a la expresión sistémica (lupus cutáneo discoide), y otras,

pasan a constituir con mayor frecuencia parte de una enfermedad sistémica (lupus cutáneo subagudo y agudo). Todas constituyen una misma enfermedad, pero probablemente factores etiopatogénicos marcan la diferencia.

### ¿Diferencias en la patogenia?

¿Cual es la cercanía o la distancia entre los mecanismos patogénicos del lupus eritematoso cutáneo (LEC) y el lupus eritematoso sistémico (LES)?

No es el objetivo de esta revisión explorar a fondo la inmunopatogenia del LEC y del LES, que debe ser tema a tratar por un especialista en inmunología, pero si es importante tratar de definir ciertos conceptos, que como clínicos debemos conocer.

Se considera que, en la patogenia del lupus, especialmente en el LEC, la fotosensibilidad y la radiación ultravioleta (RUV) juegan un papel significativo.<sup>10, 14</sup> La RUV estimula la liberación de citoquinas desde las células epidérmicas, como el TNF  $\alpha$  y la interleuquina-1 (IL-1), las que a su vez estimulan la producción de otras citoquinas proinflamatorias, activación de linfocitos y la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y los queratinocitos. Por otra parte, la RUV induce apoptosis de los queratinocitos, derivado de lo cual se expresan autoantígenos en la superficie, con la consiguiente producción de autoanticuerpos. De estos los más conocidos son los anti Ro, que tienen clara relación con la fotosensibilidad y la RUV. Hay demostraciones que esta última es capaz de estimular la expresión de antígenos Ro/SS-A en la superficie de los queratinocitos con la consiguiente unión a anticuerpos anti-Ro. Este mecanismo aparece evidente en relación al compromiso cutáneo subagudo y agudo.<sup>10, 11</sup> No está claro el por qué en los pacientes lúpicos existe este déficit de eliminación de las células apoptóticas o sus productos inflamatorios, tanto a nivel cutáneo como sistémico ¿factor genético?

Numerosas experiencias demuestran que la RUV desencadena también un segundo mecanismo, estimulando a los queratinocitos a producir quimiocinas, IL-1 y TNF- $\alpha$ . También las células de la capa basal epidérmica, post apoptosis, liberan quimiocinas que tienen poder quimioatrayente hacia la dermis, atrayendo linfocitos T, productores de interferón  $\gamma$ , y a células dendríticas plasmacitoides (precuroras de las células dendríticas), productoras de interferón  $\alpha$ , con amplificación de la respuesta inflamatoria.<sup>10</sup> Predomina en este caso una inmu-

nidad mediada por células sobre una base genética, esto es sobre un terreno predispuerto.

En el LES, también la fotosensibilidad y la RUV, son gatillantes de una respuesta sistémica, en un terreno predispuerto por la genética, más otras circunstancias hormonales y del entorno, lo que va a derivar en primer lugar en un desequilibrio inmunológico con disminución de los linfocito T supresores o reguladores (Ts), lo que llevará a una liberación de los linfocitos T helper (Th) o ayudadores que con una condición autorreactiva contribuirían a una hiperactividad de los linfocitos B, con mayor formación de anticuerpos. Estos anticuerpos reaccionarían con antígenos nucleares, formando complejos inmunes, que se depositan en los tejidos produciendo inflamación, y también contra antígenos de membrana celular, citoplasmático y de otros tejidos. Predomina una autoinmunidad humoral con múltiples anticuerpos e inmunocomplejos que llegan a comprometer en forma amplia órganos y tejidos.

### **Relación del lupus eritematoso cutáneo con el lupus eritematoso sistémico**

Hay hechos que relacionan claramente el LEC y el LES, pero hay incógnitas por definir en una enfermedad que ha guardado sus misterios por más de dos mil años. No está claro su grado de relación ni tampoco por qué algunos pacientes con lupus discoide no pasan a sistémico, pero si, puede asociarse con otras afecciones autoinmunes, como el síndrome de Sjögren, o con la presencia de otra afección autoinmune en el ámbito familiar, por ejemplo, artritis reumatoide. Sí está claro, que en la amplia heterogenicidad del lupus, desde la lesión cutánea crónica única hasta el compromiso sistémico severo, hay una pérdida de tolerancia a lo propio, una falla de la inmunoregulación y un desbalance de las citoquinas, con una variación de éstas de acuerdo a los tejidos afectados.<sup>15</sup> Probablemente genética, hormonas y factores ambientales se revolucionan, dando lugar a esta explosión de manifestaciones que en ocasiones es solo abortiva, con una expresión clínica mínima.

La lesión cutánea eventualmente puede constituir la única manifestación de lupus, o bien a la inversa, el cuadro sistémico puede desarrollarse sin ninguna manifestación a nivel de la piel. Así de amplio es el abanico de esta enfermedad.

El LEC crónico, es la forma más frecuente de presenta-

ción del lupus eritematoso cutáneo, en especial su forma discoide que se observa más en la cara, cuero cabelludo y zonas expuestas, con solevantamiento eritematoso, queratosis escamosa y atrofia folicular, que dejan cicatrices atróficas (Figuras 1 y 2). La evolución a la forma sistémica es baja, 10% a 15%, más frecuente en su forma generalizada; se acompaña de anticuerpos antinucleares (AAN) positivos hasta en un 30%.<sup>9,10</sup> Se describe también en su evolución hacia sistémico, la presencia de artral-gias, artritis, anemia, leucopenia, elevación de la velocidad de sedimentación.<sup>16</sup> Son alertas que debe considerar el clínico. Viceversa, el LEC crónico se encuentra en un 15% a 19% de los pacientes con enfermedad sistémica.

Varía este porcentaje en el LEC subagudo. La forma cutánea subaguda es más amplia en su distribución, ya sea en su forma anular o pápulo escamoso (psoriasiforme), que incluso pueden combinarse. Puede ser recurrente y evolucionar en brotes. No deja cicatrices, pero puede persistir, dejando un área de atrofia central de la piel y/o hipopigmentación (Figuras 3 y 4). Alrededor de un 50% puede evolucionar a la forma sistémica y en un 70% de los casos se acompaña de anticuerpos anti Ro/SSA y La/SSB. Por otra parte, el LEC subagudo está presente en el 10% a 15% de los pacientes con LES. Habitualmente no deja cicatrices, pero puede persistir o hacerse recurrente, dejando un área central de la piel comprometida.

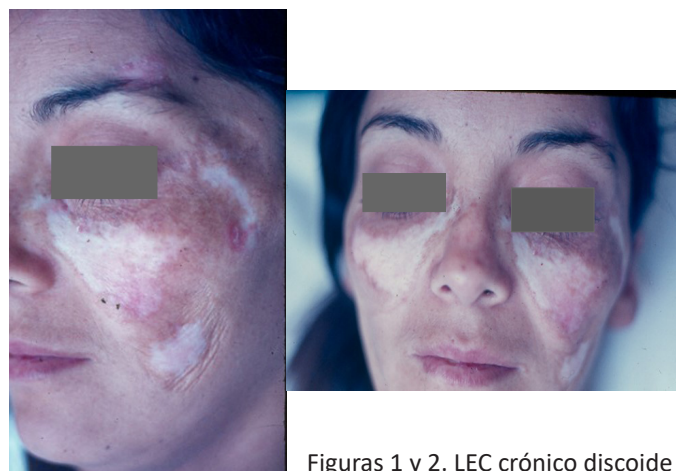
Finalmente, el LEC agudo se caracteriza por el eritema malar y del dorso de la nariz. Ocasionalmente es unilateral y puede ser más difuso o generalizado afectando cualquier zona del cuerpo especialmente después de una exposición solar (Figuras 5 y 6). Es ocasional como manifestación inicial única y está habitualmente incluida en la forma sistémica. Se presenta en un 50% de los pacientes con LES. Es de corta evolución y no deja cicatriz, pero puede evolucionar con hiperpigmentación en la zona afectada.<sup>17</sup>

De lo señalado se puede inferir que se está frente a una enfermedad única, pero que las manifestaciones cutáneas pueden tener una diferente capacidad de avance hacia el universo sistémico, desde la forma crónica especialmente discoide, que se asoma con un 10% a 15%, pasando por la forma subaguda en un 50%, hasta llegar a la forma aguda que es parte del compromiso sistémico. No aparece claro el por qué algunas de estas diferentes formas de patologías cutáneas se frenan en su avance y otras no. Por qué los mecanismos patógenicos autoinmunes se detienen o bien avanzan, variando así la ex-

presión clínica. Sin embargo, esto no sucede solo en la piel. También lo observamos en otros compromisos orgánicos como el articular, el pleuropulmonar o el renal, que pueden aparecer en forma solitaria, o como forma de inicio desde el punto de vista clínico, y que necesitan exámenes complementarios o el paso del tiempo para reunir los criterios de clasificación. Muy probablemente la participación genética juega un papel fundamental en la expresión de estas manifestaciones, y muy probablemente también, puede que las circunstancias en que actúan factores desencadenantes sobre una determinada persona, tengan consecuencias diferentes. Somos seres psicorgánicos, y si bien hay enfermedades reconocibles y tratamientos establecidos en el ámbito de la terapia, en último extremo todos se individualizan, porque no hay



Figura 4. LEC subagudo forma psoriasiforme



Figuras 1 y 2. LEC crónico discoide



Figura 5. LEC agudo forma nasogeniana



Figura 3. LEC subagudo forma anular  
(<http://odont.info/lupus-eritematoso-sistemico.html>)



Figura 6. LEC agudo forma generalizada

dos tristezas exactamente iguales.<sup>18</sup> Así hemos visto que, un mismo paciente en diferentes circunstancias, puede desarrollar manifestaciones idénticas o totalmente diferentes. El LES, como la medicina en general, ha tenido y tiene aún misterios, que hacen que siga constituyendo una historia sin fin.

## A modo de conclusión

El LES es una afección milenaria, multisistémica, que, dentro de su universo, tiene un compromiso cutáneo, que permitió dar los primeros pasos en el conocimiento de esta enfermedad.

El compromiso cutáneo puede presentarse de múltiples formas, pero desde 1981 se han podido ordenar en específicas, como son el lupus cutáneo crónico, subagudo y agudo y otras inespecíficas, pero que con mayor o menor frecuencia pueden ser parte de la enfermedad.

Mecanismos patogénicos inmunogenéticos desempeñan un papel en la susceptibilidad a la enfermedad, sobre la que actuarían variaciones hormonales y factores ambientales. De esta interacción deriva la producción de múltiples anormalidades inmunológicas, cuya acción sobre los tejidos da origen a la expresión clínica de la enfermedad.<sup>15, 19</sup>

El lupus eritematoso cutáneo puede, en algún momento, ser la manifestación única del lupus, pero el clínico debe estar atento a que en cualquier instante puedan aparecer manifestaciones sistémicas, sean estas clínicas o de los exámenes complementarios.<sup>11</sup> No obstante, para definirla como sistémica, debe cumplir con los criterios de clasificación correspondientes.<sup>20</sup>

De acuerdo a esta revisión, se puede inferir que tanto el compromiso cutáneo como sistémico son parte de una misma enfermedad, pero probablemente factores etiopatogénicos, genéticos, hormonales y ambientales marcan la diferencia.

El conocimiento de la variabilidad de esta afección debe contribuir a su mejor manejo. La participación y adherencia del paciente en el tratamiento, es fundamental para una buena evolución de la enfermedad. Un tratamiento mal llevado o una mala comunicación médico paciente, pueden exponer a la aparición de complicaciones o a una evolución más severa de la afección.<sup>9</sup>

“Saber es relativamente fácil. Querer y obrar de acuerdo a lo que uno quisiera, es siempre más difícil”. Aldous Huxley.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Casal y Aguado M. Aforismos de Hipócrates. Traducidos, ilustrados y puestos en verso castellano. Imprenta de Repulle. Capilla Alfonsina. Biblioteca Universitaria U.A.N.L. 1818.
2. Iglesias A. Historia del lupus. 2003. Asociación Colombiana de Reumatología. Bogotá. Colombia.
3. Allison MJ, Gerszten E, Martínez AJ, Klurfeld DM, Pezzia A. Generalized Connective Tissue Disease in a mummy from the Huari culture (Perú). *Bull N Y Acad Med* 1977; 53: 292-301.
4. Montoya Rico L. Revisiones de conjunto. Lupus eritematoso diseminado. *Rev Clin Esp* 1957; 65(3): 167-85.
5. Armas Cruz R, Harnecker J. Lupus eritematoso generalizado. *Rev Med Chile (Supl. N°1)*. 1950; 78: 1-35.
6. Alarcón-Segovia D, Alarcón Riquelme M. Etiopatogenia del Lupus Eritematoso Sistémico. En: Tratado Hispanoamericano de Reumatología. ed.: Alarcón-Segovia D, Molina J. 2007. Bogotá. Colombia.
7. Silva E. Inmunopatogenia del Lupus Eritematoso Sistémico, Parte I: Factores predisponentes y eventos iniciales. *Rev chil reumatol* 2009; 25:108-13.
8. Celada A, Aguayo MT. Alteraciones inmunológicas en los pacientes con lupus eritematoso discoide. *Inmunología* 1985; 4: 107-10.
9. Pacheco D, Carvallo A, Soto L, Radrigán F, Neira O, Abumohor P, Massardo L, Kaliski S, González B, Hernández C. Guía Clínica Lupus Eritematoso Sistémico (LES) *Rev Chil Reumatol* 2012; 28: 5-38.
10. Guillian JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *Am Acad Dermatol* 1981; 4: 471-5.
11. Méndez-Flores S, Tinoco-Fragoso F, Hernández-Molina G. Lupus eritematoso cutáneo, una entidad multidimensional. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015; 53: 764-72.
12. Bielsa I, Rodríguez C. Manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso. *Inmunología SEI* 2010; 29: 100-10.
13. Enríquez-Mejía MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. *Revista de Medicina e Investigación* 2013; 1: 8-16.
14. Errichetti E, Lallas A, De Marchi G, Apalla Z, Zabotti A, De Vita, S, Stinco G. Dermoscopy in the differential diagnosis between malar rash of systemic lupus erythematosus and erythematotelangiectatic rosacea: an observational study. *Lupus*. 2019; 28: 1583-8.
15. Romero T, García E, Leal J. Citocinas y lupus eritematoso sistémico. *Gac Méd Caracas*. 2009; 117: 196-211.
16. Tratamiento del lupus eritematoso cutáneo discoide en adultos. México: Secretaría de Salud. 2013.
17. Jara I. Puntos de encuentro entre la dermatología y la reumatología. *Rev. Chilena Dermatol* 2015; 31: 230-7.
18. Katzenbach J. El psicoanalista. 2009. Ediciones B.S.A. Barcelona. España
19. Carvallo A. Lupus Eritematoso Sistémico. En: REUMA. ed.: Pacheco D. Sociedad Chilena de Reumatología. Gaete y Cía. Ltda. 2015. Santiago de Chile.
20. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* 2019; 71: 1400-12.