

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SALAMANCA

**CRÓNICA DEL LUPUS ERITEMATOSO  
SISTÉMICO (LES).**

**De la observación clínica  
a la medicina científica**

DISCURSO

para la recepción de la Académica Correspondiente

DRA. DÑA. SUSANA GÓMEZ CASTRO

Presentación del

Excmo. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez

Académico de Número de la Real Academia  
de Medicina de Salamanca



**SALAMANCA, 2026**



*Es más útil pensar que saber,  
y mucho más observar*

Goethe

*Printed in Spain.* Impreso en España  
DL S 000-2026

NUEVA GRAFICESA  
Avda. de la Aldehuela, 80  
37003 Salamanca

## ÍNDICE

|                                                                                                               |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Discurso de presentación por el Excmo. Dr. D.<br>Francisco Santiago Lozano Sánchez, académico de número ..... | 11  |
| Discurso de la Dra. Dña. Susana Gómez Castro ..                                                               | 21  |
| Preámbulo y agradecimientos.....                                                                              | 23  |
| Introducción .....                                                                                            | 31  |
| Recorrido histórico del LES .....                                                                             | 37  |
| ¿Qué ocurre en el LES? .....                                                                                  | 49  |
| Espectro y dominios clínicos .....                                                                            | 83  |
| Diagnóstico y horizonte terapéutico .....                                                                     | 115 |
| Conclusiones y reflexión final .....                                                                          | 153 |
| Bibliografía .....                                                                                            | 157 |
| Siglas y abreviaturas.....                                                                                    | 181 |



DISCURSO DE PRESENTACIÓN  
DEL  
EXCMO. Dr. FRANCISCO SANTIAGO  
LOZANO SÁNCHEZ  
Académico Numerario de la RAMSA





Excmo. Sr Rector;  
Excmos. Sres. Presidentes de Honor;  
Excmas. e Ilmas. Autoridades;  
Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos;  
Señoras y Señores

Esta tarde la RAMSA incorporara en su nómina, como Académica Correspondiente, a la Dra. Dña. Susana Gómez Castro.

Antes de iniciar mi *laudatio* deseo agradecer a la Junta de Gobierno de la Corporación que me permita participar activamente en este acto. Toda presentación supone una responsabilidad, pero en este caso además de ser un placer supone una alegría personal, dado que conozco a la beneficiaria desde su niñez, y en cierto modo la he visto crecer personal y profesionalmente hasta los actuales límites que les expondré a continuación, puesto que es mi obligación glosar los méritos de la Dra. Gómez Castro que la han permitido ser merecedora del nombramiento de Académica Correspondiente.

Una primera aproximación a su *curriculum vitae* académico y profesional es la cantidad y calidad del mismo.

Susana Gómez Castro se licenció en Medicina por la Universidad de Salamanca en junio del 1998, con sobresaliente. No perdió el tiempo, e inmediatamente comenzó los estudios de doctorado (1998-2000). En el 2004, defiende su Tesis titulada “Síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica experimental inducida por zymosan A: estudio comparativo de su regulación por molsidomina, tacrolimus y celecoxib”, dirigida por los Dres. Carreño Pérez, y Gómez Alonso obteniendo el grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca, con la calificación de sobresaliente “cum laude”.

A través de la vía MIR, realiza entre 2000 y 2004, la especialidad de Reumatología en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Durante la misma asoció una importante rotación de 4 meses (2003) en un prestigioso centro hospitalario londinense; en la unidad de lupus del *St. Thomas Hospital*, estuvo bajo las órdenes de los Dres. Huhges y Bertolacchini. Como *fellowship*, además de observador clínico tuvo un papel activo en investigación, co-firmando incluso algunas publicaciones.

Obtenido el título de especialista en Reumatología, su actividad profesional post-MIR debemos dividirla en dos ámbitos (público y privado), sectores diferentes

pero relacionados en su campo de actuación: la reumatología.

Así finalizada la residencia y durante un año (julio 2004-mayo 2005), fue médico especialista de “Terapias Biológicas” en el Departamento Médico de Wyeth Farma SA. Pasado ese año en la industria farmacéutica, retorna al ámbito público como Facultativo Especialista de Área de Reumatología en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca (sede Hospital Virgen de la Vega), donde permaneció hasta el 2014. Unos años antes, en 2011, había obtenido por oposición la plaza de personal estatutario en Reumatología, con plaza en el citado hospital salmantino.

Pasados los citados diez años de actividad hospitalaria, en el 2014, solicita la excedencia en el sector público, pues le ofrecen ser Responsable Médico del Departamento de Inflamación e Inmunología de Pfizer-Spain; año y medio después es ascendida y pasa a ser la Directora Médica de Inflamación e Inmunología a cargo de las áreas terapéuticas de Reumatología, Dermatología y Gastroenterología de la citada multinacional. Allí permaneció siete años, hasta noviembre de 2021, cuando se reincorpora al Hospital Universitario de Salamanca.

Pero antes de continuar deseo hacer un paréntesis para comentar la experiencia que la Dra. Gómez Castro debió adquirir en Pfizer, empresa que como muchos de ustedes saben, es líder mundial dentro del

ámbito farmacéutico. A través de los datos que he tenido la oportunidad de conocer, la experiencia acumulada en gestión debió ser enorme. Fue responsable directa de un equipo de hasta 15 personas que desarrollaban proyectos científicos sobre moléculas y terapias biológicas a través de diferentes estudios observacionales y fármaco-epidemiológicos. Manejando grandes presupuestos llegó a ser apoderada de la compañía, y colaboró con equipos internacionales para desarrollar planes estratégicos en diversos países donde se analizaba de forma continua el mercado y las competencias esenciales ajustándolas a la realidad. Colaboró con sociedades científicas y asociaciones de pacientes buscando aproximaciones que pudieran enriquecer la perspectiva de los proyectos científicos. Creó y defendió ante diferentes comités internacionales los planes médicos anuales de su departamento y trabajó siempre buscando la excelencia. Por toda su trayectoria profesional fue identificada como *talento clave*, lo cual implicaba la confianza de la Dirección de Pfizer en su trayectoria de liderazgo.

Pero la Dra. Gómez Castro, a pesar de haber alcanzado el éxito profesional en el ámbito de la investigación y gestión privada añoraba la práctica asistencial, y por ello en el 2021 se reincorpora a su plaza en el servicio de Reumatología del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Su valía antes mencionada quedó manifiesta cuando dos años después (marzo 2023) obtuvo la jefatura de Servicio de Reumatología del Com-

plejo Asistencial Universitario de Salamanca, puesto que desempeña en la actualidad donde está desarrollando sus planes de gestión y coordinando, entre otros aspectos, los recursos humanos del servicio.

Su labor docente comienza como Profesora Asociada Honorífica en el curso académico 2007-08, que continua hasta el 2014. Después de su aventura en Pfizer, y desde 2023, está adscrita a la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca como Profesora Asociada en Ciencias de la Salud del Departamento de Medicina. Uniendo ambos periodos docentes posee una experiencia de casi una década. A ello habría que añadirle su participación como tutora de residentes de su especialidad, entre 2011 y 2014.

En el ámbito investigador, en el 2024, con su llegada a la jefatura de servicio asistencial, crea un grupo de investigación en el IBSAL (Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca), denominado “Enfermedades Reumáticas Autoinmunes Sistémicas y enfermedades del Metabolismo óseo Mineral”. En el mismo es jefa de grupo.

Sus datos investigadores los resumimos en cinco puntos:

Participación en 32 ensayos clínicos nacionales e internacionales, en áreas tales como la artritis reumatoide, espondiloartritis, lupus eritematoso sistémico,

esclerosis sistémica, y osteoporosis. En ocho actuó como investigadora principal.

38 artículos en revistas nacionales e internacionales; 25 de ellos en revistas de alto impacto. Destacar que en muchos es autora preferente.

35 abstrats publicados y cinco capítulos de libros.

Ha dirigido dos TFG.

Y haber participado activamente con 33 comunicaciones orales y 95 posters, en congresos nacionales e internacionales de su especialidad.

Por todo ello ha recibido cinco premios, resaltando que uno de ellos procede de esta casa; así en el 2004, año en que finalizó su residencia, recibió un premio de la RAMSA.

Finalmente, en el contexto de la gestión clínica recientemente (2024) ha recibido una beca de la Sociedad Española de Reumatología para realizar un “Plan de mejora de la calidad asistencial de los pacientes con artritis reumatoide”.

En fin, sus numerosos méritos pasan por haber obtenidos becas, ser miembro de grupos de investigación y de sociedades científicas regionales, nacionales e internacionales de su especialidad, o estar en posesión del nivel I y II de la Carrera Profesional de la Comunidad Autónoma de Castilla y León.

En resumen, un excelente curriculum que la hace merecedora de ser Académico Correspondiente de la RAMSA. Mis felicitaciones.

Pero, en todo curriculum vitae existe una parte oculta. A este respecto, mi opinión basada en el conocimiento que tengo desde una niña llamada Susana hasta la hoy flamante Dra. Gómez Castro, es que estamos ante una persona educada, culta y amable, respetuosa y agradecida con sus mayores, comprometida y responsable con su trabajo, así como perseverante y prudente en su toma de decisiones. A ello debo añadir que es fiable con los colegas, y empática con sus pacientes. Es decir, posee unos valores personales que lógicamente trascienden a su práctica profesional.

Ya estoy finalizando. Esta *laudatio* se ha focalizado en la presentación de la nueva Académica. Sobre su discurso de ingreso “Crónica del Lupus Eritematoso Sistémico. De la observación clínica a la medicina científica” no descubriré nada, pero seguro que disfrutaremos del mismo.

Doctora Gómez Castro, tiene usted palabra.

Gracias.





CRÓNICA DEL LUPUS  
ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES).

De la observación clínica  
a la medicina científica



## PREÁMBULO Y AGRADECIMIENTOS

Excmo. Sr. Rector;  
Excmo. Sr. Presidente;  
Excmas. e Ilmas. Autoridades;  
Excmos. Sres. Presidentes de Honor;  
Excmos.. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos;  
Queridos Compañeros, Familia y Amigos;  
Señoras y Señores.

Siempre he pensado que alcanzamos nuestras metas gracias a la educación y el ejemplo que recibimos por parte de nuestra familia, los maestros que tenemos, los amigos de los que nos rodeamos, el esfuerzo, la constancia, y una serie de circunstancias que favorecen nuestro desarrollo integral. Todo ello nos conforma como persona por lo que considero imprescindible comenzar con unas palabras de agradecimiento que nunca serán suficientes para expresar lo afortunada que he sido.

Es para mí un gran honor estar hoy aquí para pronunciar el discurso de ingreso a una institución tan

prestigiosa como la Real Academia de Medicina de Salamanca que, desde su fundación, representa un referente indiscutible del saber médico, del rigor científico y del compromiso ético con la sociedad. Formar parte de esta organización, constituida por tantas figuras eminentes, constituye uno de los mayores reconocimientos que puede recibir un profesional de la medicina.

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a quienes han propuesto y avalado mi candidatura como Académico correspondiente: los Profesores Francisco Santiago Lozano Sánchez, Cándido Martín Luengo, y Marcelo Fernando Jiménez López, cuyo apoyo y generosidad intelectual valoro mucho.

Pero me gustaría hacer una mención especial de gratitud al Profesor Lozano no solo por sus amables y generosas palabras de presentación, sino, sobre todo, por su ejemplo de Cirujano, Profesor Universitario y Académico. Su figura constituye un referente para las generaciones que recibimos sus valiosas enseñanzas.

Asimismo, agradezco a todos los académicos su acogida y el privilegio de permitirme contribuir al trabajo y a los fines de esta institución.

Este momento es también una ocasión ideal para agradecer a mi familia, maestros, compañeros y amigos todo su apoyo.

Tengo que empezar por mi familia, otra institución que mis padres se han encargado de construir con cimientos sólidos para que fuera el pilar y soporte de los avatares de la vida.

Mis padres (ambos cirujanos) nos han inculcado, a mis hermanos y a mí, el valor del trabajo, la cultura del esfuerzo y unos valores éticos que siempre han cultivado con el ejemplo. Mi madre, una adelantada a su tiempo, que siempre ha compatibilizado su trabajo con el cuidado de cuatro hijos y con una visión de futuro en la toma de decisiones estratégicas que bien podría haber sido una CEO de una gran empresa. Mi padre ha sido, y lo sigue siendo, un apasionado de la medicina y en concreto de la cirugía. Algo innato y también en parte adquirido porque mi abuelo paterno, médico de Toro, desarrolló su carrera profesional en una época donde la dedicación los 365 días del año, el sentido común y, los conocimientos médicos básicos, presidían la toma de decisiones sobre los pacientes ante la escasez de medios diagnósticos y terapéuticos. Siempre innovador y decidido, consiguió el primer equipo de rayos X (en 1940) en la región y estuvo actualizándose en temas de interés para la medicina hasta los últimos días de su ejercicio profesional. Aún ahora, en Toro, siguen recordando a “Don Eutiquio” con mucho cariño y respeto.

Por eso entenderán que mi padre tuviera una parte adquirida porque también tuvo un referente en mi

abuelo al igual que yo lo he tenido con él. Su carácter tranquilo, su trabajo constante, sin parar de avanzar en las tres vertientes de la medicina (asistencial, docente e investigadora), con un trato con el paciente extremadamente humano con una entrega, también, sin horarios y rodeado de éxitos encadenados a lo largo de su vida profesional, han hecho que sea un referente crítico para mí. Pero sin el apoyo incondicional de mi madre, con su soporte logístico en casa (con todas las facetas que eso conlleva), su mente brillante en la esfera económica y su cariño, todo esto no hubiese sido posible.

Mis hermanos también han sido una pieza clave ya que con ellos he crecido, nos hemos enriquecido con las distintas personalidades, nos hemos apoyado a pesar de haber tomado distintas trayectorias profesionales y hemos celebrado los éxitos de cada uno. Siempre bajo el paraguas del respeto, la admiración y el auxilio inmediato ante cualquier situación de emergencia por pequeña que fuera. Ese apoyo incondicional es otra fortaleza difícil de encontrar y que seguimos cultivando.

Y no quiero dejar de mencionar a aquellos amigos “verdaderos”; algunos de largo recorrido que me han acompañado desde el colegio y otros de recorrido intermedio-corto, que se han ido uniendo desde la universidad o desde mis diferentes trabajos. Con ellos también he aprendido el “arte de vivir”, me han apo-

yado en cada decisión que he tomado y me han impulsado hacia delante.

Mi etapa del colegio fue entrañable; la cursé en Salamanca alternando con estancias en Irlanda durante el verano. Al acabar los estudios de COU tengo que reconocer que me gustaban la carrera de Medicina y la de Farmacia.

Por un lado, había vivido en casa la pasión que suponía el ejercicio de la medicina por partida doble con mis padres: visitas a los pacientes cuando veníamos de pasar un día en el campo, llamadas de asesoramiento de cualquier tema médico, preparar las lecciones, repasar la técnica de las operaciones y las charlas. Y, por otro lado, también me gustaba el mundo farmacéutico; conocer el recorrido de los medicamentos me parecía otra forma de ayudar a mejorar la vida de los pacientes. Y es curioso, porque el destino me ofreció la oportunidad de vivir esos dos mundos que, sin duda, son complementarios y muy enriquecedores.

Finalmente, comencé Medicina en Salamanca, un periodo donde el listado de los grandes maestros que tuve es enorme y durante el cual tuve la gran suerte de compartir curso con compañeros extraordinarios que hoy en día se han convertido en grandes profesionales y muchos de ellos ocupando posiciones muy relevantes. Y fue en ese periodo cuando descubrí el mundo de la Reumatología gracias a las clases del Dr. Pino. El “reuma” de repente pasaba de ser algo

“difuso” a tener nombre y apellidos como la artritis reumatoide, el lupus, la esclerosis sistémica y otras muchas enfermedades que empezaron a despertar mi curiosidad. Cuando acabé la carrera y aprobé el MIR tenía varias especialidades como opción; pero cuando fui a Madrid, a preguntar a distintos hospitales, la conversación que tuve con el Dr. Luis Carreño, jefe de Servicio de Reumatología del Hospital del Hospital Gregorio Marañón, acabó de convencerme para elegir la especialidad de Reumatología. Ya había comenzado la era de las terapias biológicas con la esperanza de cambiar el paradigma de estas enfermedades autoinmunes, brindando nuevas oportunidades para los pacientes con un futuro muy prometedor. Aprender la asistencia clínica en hospitales como el Gregorio Marañón de Madrid, o durante mi rotación externa durante la residencia en el St. Thomas Hospital de Londres especializado en Lupus y síndrome antifosfolípido, dirigido por el Dr. Graham Hughes, fueron claves en los comienzos de mi carrera. Pacientes con patologías muy complejas, la presión asistencial y las guardias, exigían, ya en aquel entonces, asumir una gran responsabilidad y desarrollar rápidamente habilidades, propias o no, de la especialidad. Al acabar la especialidad trabajé como *Medical advisor* en terapias biológicas en la multinacional americana llamada Wyeth. En aquella época, la industria farmacéutica buscaba médicos como asesores científicos y los intentaba reclutar en grandes hospitales. Mi entrevista con



el Dr. Juan Álvarez, director Médico en aquel entonces de esa farmacéutica, me convenció para probar una nueva perspectiva de la medicina; periodo que me resultó muy enriquecedor y, sin saberlo, fue la empresa que años más tarde me brindaría la oportunidad de trabajar en Pfizer. No hay duda de que, si creas un impacto positivo en lo que haces y en las personas, las posibilidades crecen exponencialmente. Tras mi primer contacto con la industria farmacéutica, comencé como médico adjunto en el Hospital Clínico de Salamanca; un periodo de asentamiento y maduración en el ámbito asistencial, donde tuve el honor de ayudar a poner en marcha el servicio de Reumatología y fui testigo de un periodo de expansión donde se fue ampliando el equipo, aumentamos la cartera de servicios a medida que íbamos mejorando nuestras habilidades y destrezas; pusimos en marcha nuestro propio hospital de día, fui la primera tutora de residentes de Reumatología y miembro del comité ético, evaluando ensayos clínicos. Pero la industria farmacéutica volvió a cruzarse en mi camino.

Me trasladé de nuevo a Madrid y durante un periodo largo tuve el privilegio de trabajar para una de las multinacionales más potentes a nivel mundial. Comencé en Pfizer España desempeñando el puesto de *Inflammation Medical Team Leader* con reporte nacional, siendo ascendida a los dos años a la posición de directora Médica de Inflamación e inmunología de Pfizer España (*Inflammation and Immunology Medical director*) siendo responsable de las áreas de Reumatología,

Dermatología y Gastroenterología. Mi reporte directo era la Dra. Gabriella Bedarida, una gran líder que supo desarrollar mis habilidades al máximo nivel, siendo un ejemplo de disciplina, excelencia, pasión e ilusión en todo momento. Durante estos años tuve la oportunidad de desarrollar mis habilidades de gestión — tanto de equipos, como de proyectos científicos —, colaborando en el desarrollo clínico no solo de fármacos biológicos sino también de pequeñas moléculas a través de la puesta en marcha de estudios médicos independientes, estudios observacionales y estudios farmacoepidemiológicos para su posterior publicación. He manejado grandes presupuestos llegando a ser apoderada de la compañía, he colaborado con los equipos internacionales en desarrollar planes estratégicos y objetivos implementándolos a nivel del país donde se analizaban de forma continua el entorno (sociedad, mercados, tecnología) y las competencias esenciales ajustándolas a la realidad. He vivido en primera persona lo que significa la gestión eficaz de la empresa moderna haciendo una priorización continua de recursos con movimientos ágiles y rápidos que requerían una adaptación continua. Esta experiencia laboral fue sumamente enriquecedora dándome unas habilidades de gestión, de recursos humanos, recursos económicos y de proyectos científicos, que se pueden aplicar tanto en el ámbito público como privado y que han complementado mis conocimientos técnicos como reumatóloga, siempre en beneficio del paciente.

Y mi fase laboral actual vuelve a desarrollarse en el ámbito hospitalario. Un nuevo reto como jefa de servicio de Reumatología, combinando actividad asistencial y gestión, con un fuerte abordaje multidisciplinar, nuevas oportunidades de investigación sin olvidar la docencia, y siempre persiguiendo la excelencia.

Por último, muchas gracias, de nuevo, a todas las personas que han contribuido a lo largo de mi vida a mi crecimiento personal y profesional.



## INTRODUCCIÓN

La Reumatología es la especialidad que estudia, diagnostica y trata la patología médica del aparato locomotor y las enfermedades del tejido conectivo.

Bajo el término de enfermedades reumáticas se incluyen más de 200 enfermedades (códigos M00-M99 del sistema de clasificación CIE-10) que tienen en común la presencia de manifestaciones clínicas en el aparato locomotor, si bien en buena parte de ellas hay una alteración de la respuesta inmune e inflamatoria, por lo que la prevención, diagnóstico y tratamiento debe dirigirse tanto a sus aspectos locales como sistémicos.

El término enfermedades musculoesqueléticas describe adecuadamente las estructuras que se afectan (huesos, articulaciones, estructuras periarticulares y músculos) e incluye todo tipo de artritis, dolor en raquis, enfermedades óseas, reumatismos de partes blandas y enfermedades sistémicas del tejido conectivo. Sin embargo, refleja peor la capacidad de afectación sistémica y de órganos vitales que complica el

abordaje y el pronóstico de muchas de estas enfermedades.

En los últimos 20 años hemos vivido una verdadera revolución en esta especialidad. La forma de tratar ha cambiado y, conceptos como “ventana terapéutica” donde se presupone que un tratamiento agresivo y precoz puede cambiar el rumbo de la enfermedad o “remisión holística de la enfermedad” donde se tienen en cuenta no solo ítems físicos sino también psicológicos, presiden los objetivos y esquemas terapéuticos.

El mayor conocimiento de estas enfermedades inflamatorias sistémicas y los avances en biología molecular han hecho que se incremente el arsenal terapéutico con fármacos Biológicos y fármacos sintéticos dirigidos que, sin duda, han cambiado el paradigma de forma radical de dichas enfermedades; han brindado nuevas oportunidades a los pacientes mejorando síntomas, signos y, en definitiva, han mejorado el pronóstico y la calidad de vida de estos enfermos. Además, se comienzan los primeros ensayos clínicos con estrategias de terapia celular con resultados muy esperanzadores.

Por otro lado, se cuida más la relación médico-paciente, se mide más la percepción del enfermo a través de los PROs (Patient Reported Outcomes) y hay una orientación multidisciplinar más marcada para su cuidado integral.

Sin embargo, y pesar de estos avances, persisten enfermedades autoinmunes sistémicas que siguen siendo un desafío como el lupus eritematoso sistémico (LES).

El LES es una enfermedad autoinmune, crónica, multisistémica, de origen desconocido, en cuyo desarrollo influyen factores genéticos, ambientales y epigenéticos desencadenando una respuesta inflamatoria sistémica muy compleja; su presentación clínica es muy variable y asocia una alta morbilidad y mortalidad que tiene un gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes.

Según el estudio EPISER 2016 (estudio de prevalencia de las enfermedades reumáticas en población adulta en España), la prevalencia de LES en España se estima en 210 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 110-400). Esta prevalencia es mayor que la descrita en la mayoría de los estudios epidemiológicos internacionales, pero más baja que la observada en distintas minorías étnicas en Estados Unidos o en el Reino Unido. En este estudio se ha observado una mayor prevalencia del LES en el medio rural que en el urbano. Este hallazgo es contrario a lo que describe la literatura al respecto y merecería ser estudiado más específicamente en próximos estudios epidemiológicos.

El Dr. Alarcón Segovia decía sobre esta enfermedad que: “cautiva a los médicos, los vuelve adeptos, les crea devoción y dedicación de por vida. Quizá por ser

una enfermedad que afecta fundamentalmente a mujeres jóvenes, a su compleja etiopatogenia que supone un tremendo reto, quizá porque no hay dos pacientes cuya enfermedad sea igual, o quizá porque pone a prueba nuestra capacidad como médicos o nuestra creatividad como investigadores”. Es también una enfermedad llena de símbolos donde presiden las mariposas, acechan los lobos, las capas de cebolla, patas de alambre, patrones moteados y muerte programada que podrían parecer ser extraídos de una película de ciencia ficción pero que se van entendiendo a medida que se profundiza en su patología.

Sobre el recorrido histórico de LES, los entresijos de la etiopatogenia, la afectación clínica multidominio y, nuevas estrategias de tratamiento con nuevos mecanismos de acción, versará mi discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de Salamanca como académico correspondiente.



## RECORRIDO HISTÓRICO DEL LES

El término lupus, del latín, lobo, ha sido utilizado en los últimos 7 siglos en la literatura médica para referirse a una ulceración eritematosa facial, entre otros, por Rogerios (1230), Paracelso (1493), Manardi (1500) y Sennert (1611). Hebra y Kaposi en su tratado de lupus vulgaris se refieren al herpes esthiomenos de Hipócrates (460 a.c.) y al herpes ulcerosus de Amatus Lusitanus (1510) como sinónimo de lupus. Pero será en el siglo XIX cuando las descripciones de esta afectación serían numerosas. Durante este periodo el término “lupus” describía una enfermedad cutánea que consistía en ulceraciones extendidas por la cara. Bateman, Cazenave y Kaposi relatan las observaciones de sus maestros Willan, Bielt y Hebra. En uno de los primeros tratados de enfermedades cutáneas (1813) Bateman escribe que el lupus afecta fundamentalmente a la región facial, aunque puede afectar otras zonas del cuerpo, destruyendo la piel y dejando lesiones cicatriciales. En 1826, Rayer lo describe como un “flujo sebáceo” de distribución facial y Bielt en 1828 como eritema. En 1833 Cazenave hace referencia a la descripción de Bielt como “eritema centrífugo”. La primera ilustración de

lupus eritematoso discoide aparece en la tercera edición de la monografía de Cazenave y Schedel, publicada en 1838; el dibujo original en color muestra un rash bilateral en las mejillas y la frente.



Figura 1.  
Felten, Renaud et al.

En 1851, el mismo Cazenave cambia el término por el de lupus eritematoso, y un año después señalaba que el lupus se iniciaba en la adolescencia comenzando por placas urticariales o eritematosas. En 1845, Hebra comenta que la seborrea congestiva corres-

ponde a un lupus y utiliza el término “en mariposa” para describir las lesiones faciales.



Figura 2. Eritema en “alas de mariposa”  
Imagen creada por IA

En 1875, Kaposi diferencia la forma de lupus dis-coide de la forma difusa y describe que puede existir no sólo afectación local, sino también síntomas generales con fiebre, postración, alteración de conciencia o coma y sobrevenir complicaciones como pleuroneumonía, clorosis, tuberculosis o anemia, en ocasiones evolucionando a la muerte. Inicialmente, la etiopatogenia de la enfermedad se atribuía a cáncer.

Entre 1895 y 1903, William Osler extiende el concepto de la enfermedad a una afectación sistémica y menciona extensas y severas complicaciones viscerales; es

una enfermedad de etiología desconocida, con lesiones dérmicas polimorfas, hiperemia, edema y hemorragia, ocasionalmente artritis y un número variable de manifestaciones en distintos órganos: crisis gastrointestinal, endocarditis, pericarditis, nefritis aguda y hemorragia de superficies mucosas. La recurrencia es un hecho especial de esta enfermedad y los brotes pueden aparecer después de breves o largos periodos de tiempo de remisión siendo muy variables (puede existir solo afectación visceral y la variabilidad en las lesiones dérmicas es la regla). La artritis, neumonía, síntomas del SNC como delirio, afasia y hemiplejía, aparecen en los enfermos afectados. La artritis no progresa a la deformidad. Si bien no proporcionaba descripciones post mortem, atribuía los síntomas a posibles alteraciones de origen vascular como la vasculitis.

En 1923, Libman y Sacks documentaron cuatro casos de endocarditis valvular y mural no conocida hasta entonces. Aunque se trataba de una nueva enfermedad, la enfermedad de Libman-Sacks, se reconoció como una variante del LES.

Todos los pacientes referían artralgias. Dos presentaban una erupción eritematosa facial en “alas de mariposa” que recordaba al lupus eritematoso diseminado. Todos tenían síntomas pulmonares, tres de ellos con pleuresía y roce pericárdico y uno derrame pericárdico. Las lesiones endocárdicas no sugerían ni endocarditis reumática aguda ni endocarditis bacteriana

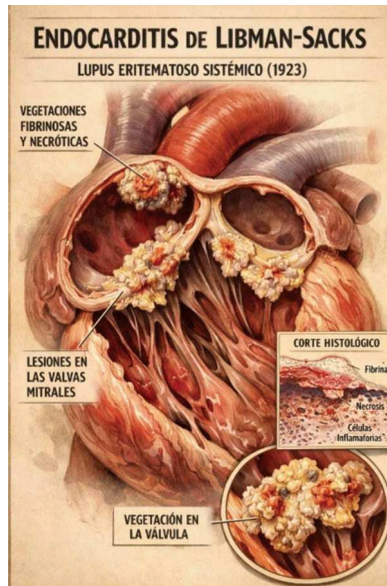


Figura 3.  
Endocarditis de Libman-Sacks  
Imagen creada por IA

subaguda y las valvas tenían cuerpos que se teñían de hematoxilina (cuerpos hematoxilínicos).

Histológicamente, el músculo cardíaco estaba libre de cuerpos de Aschoff (lesiones granulomatosas formadas por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, localizadas en el miocardio siendo patognómicas de la fiebre reumática aguda) y el riñón mostraba lesiones glomerulares no embólicas. En los glomerulos de uno de los casos se observaba hialinización, fibrosis y adhesiones a la cápsula de Bowman. Muchos de los glomerulos estaban obliterados. Estas observaciones

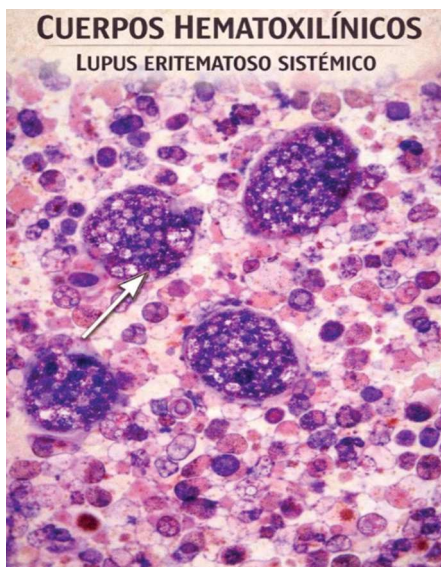


Figura 4.  
Cuerpos hematolinfáticos.  
Imagen creada por IA

fueron ampliadas por Gross que revisó los signos patológicos en 11 casos y los publicó en 1932. En 1935, Baehr, Klemperer y Schiffrin en la reunión de la Asociación Americana describen la existencia de “asas de alambre” en el glomérulo de 13 de 23 necropsias en el Monte Sinaí, Hospital de New York, identificándolo con el LES, en una significativa contribución al conocimiento de la enfermedad (recuerdan a las lesiones vasculares y glomerulares descritas por Wadsworth en yeguas inmunizadas con inyecciones intravenosas repetidas de estreptococos).

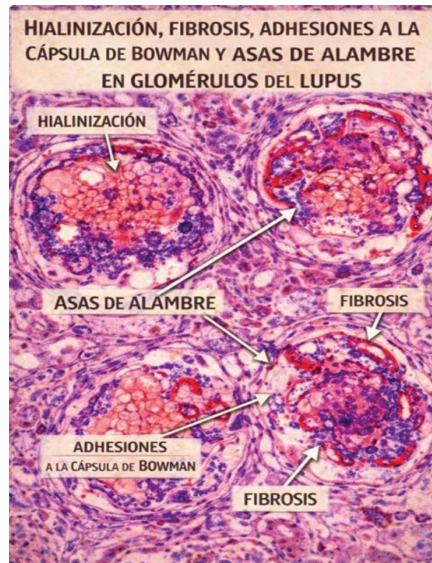


Figura 5.  
Alteraciones en glomérulos  
típicas del lupus.  
Imagen creada por IA

Las lesiones vasculares, fundamentalmente las re-  
nales, muestran una variedad de alteraciones que in-  
cluyen proliferación del endotelio de los capilares,  
arteriolas y vénulas asociadas con trombos y lesiones  
necrotizantes degenerativas y algunas hemorragias en  
los tejidos adyacentes. Estos eran considerados como  
diferentes estadios de la misma afectación. También  
Friedberg, Gross y Wallach del Hospital Monte Sinaí,  
describen retrospectivamente en cuatro pacientes  
el mismo tipo de afectación renal sin que hubieran  
presentado lesiones cutáneas, pero sí otras manifes-  
taciones de la enfermedad. Estas inusuales manifesta-  
ciones incluían ausencia de lesiones dérmicas, artritis



periférica deformante, proliferación endotelial, degeneración endotelial con degeneración granular e inflamación, afectación u obstrucción de la luz por tapones, proliferación interna y necrosis de la pared vascular. En 1940, Jadassohn en Viena, describe la distribución difusa en el LES en una revisión de más de 400 referencias. Quince años más tarde, Keith y Rowntree estudian la función renal y los cambios histológicos en cuatro casos de LES describiendo que las alteraciones funcionales eran consistentes con el diagnóstico clínico de nefrosis y los signos patológicos con el de glomerulonefritis crónica. El término enfermedad difusa del colágeno fue introducido por Klemperer, Pollack y Baehr en 1941. Posteriormente, se reemplaza por enfermedad difusa del tejido conectivo. Neumann introdujo el término de degeneración fibrinoide. Aunque algunos defienden que el término lupus discoide y lupus diseminado tienen una estrecha relación, la mayoría de los autores están de acuerdo en que son dos entidades distintas. Keil rechazó la teoría de que el LES estaba relacionado con la tuberculosis. En la década de 1930 se describió el desarrollo de LES después de esplenectomía en pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI). En 1933, Lyon describe el curso clínico de un niño de 12 años con PTI y leucopenia que desarrolló lesiones cutáneas de LES. En 1936 Jones y Tocantins describen los mismos hechos.





Figura 6.  
PTI en LES  
Imagen creada por IA

La púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) también se relaciona con el LES. Gitlow y Goldmark, en 1939, revisan la literatura de esta asociación en relación con el estudio de dos casos, uno de ellos una combinación de PTT y LES. Laszlo, Álvarez y Feldman describen un caso similar sugiriendo que la PTT puede ser incluida en la categoría de las enfermedades del colágeno, una impresión expresada por Beigelman en 1951. Schwartz confirma estas suposiciones tras observar la evolución durante seis años de una paciente con PTT que a lo largo de su enfermedad desarrolla LES.

La variedad y el número de manifestaciones clínicas observadas en el LES le han otorgado el nombre de enfermedad sistémica difusa. Estas incluyen afectación del corazón, pulmón, SNC y periférico, gastrointestinales, esplenolinfáticas y musculoesqueléticas. Los signos clínicos y de laboratorio no fueron considerados característicos de LES. Sin embargo, los cambios clínicos e histológicos en el ojo constituyeron uno de los pocos criterios diagnósticos específicos. En 1929, Bergmeister observa manchas blanquecinas a lo largo de las venas de la retina en un paciente con lupus poco antes de fallecer por tuberculosis. En la siguiente década se describen manchas blanquecinas y hemorragias en el fondo de ojo de pacientes con lupus, sin evidencia clínica de glomerulonefritis o hipertensión maligna. Uno de los primeros estudios histológicos oculares, de Semon y Wolf, describen infiltración de la coroides por mononucleares con exudado subretinal de células inflamatorias en uno de los parches blanquecinos; en la retina sólo se observaron cambios postmortem. En 1940, Maumenee describe los cambios estructurales en el ojo en cuatro casos de LES y en un caso de lupus discoide, detectando la presencia de cuerpos citoides (áreas blanquecinas “algodonosas”, superficiales y mal delimitadas, en la retina que representan degeneración de fibras nerviosas debido a la oclusión de sus vasos). Además de los signos oculares y las lesiones en asa de alambre renal, en el LES se observó necrosis de ganglios linfáticos, lesiones en capa

de cebolla en el bazo y cuerpos hematoxilínicos en distintas estructuras. Los cuerpos hematoxilínicos, ya observados por Gross en las válvulas cardíacas, eran objetivados por Ginzler y Fox en los ganglios linfáticos, bazo y otras estructuras; en definitiva, estos cuerpos parecían estar en todos los órganos afectados por lupus. Este hallazgo está muy relacionado con lo que en 1948 describió Hardgraves como células LE, que eran polimorfonucleares (neutrófilos o macrófagos) que fagocitaban material nuclear de otra célula dañada y que “huía” de los núcleos. El material fagocitado era cromatina opsonizada por los anticuerpos antinucleares.

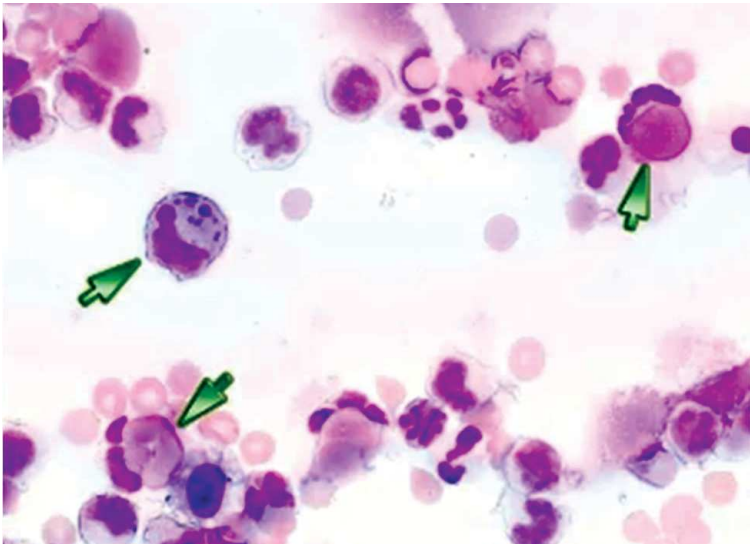


Figura 7. Células LE en LES.  
Imagen creada por IA

Ese mismo año, Philip Showalter Hench descubrió la eficacia de los corticoesteroides para control de los síntomas.

Los años posteriores hasta la actualidad, se caracterizan por un conocimiento profundo de la patogenia de la enfermedad y la aparición de tratamientos biológicos y dirigidos, que van más allá de la inmunosupresión general para mejorar la eficacia clínica y reducir los efectos secundarios. Todo ello, sin duda, ha mejorado el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con LES.

## ¿QUÉ OCURRE EN EL LES?

Los avances en los últimos 75 años han revelado diversos procesos inmunitarios claves que justifican la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, allanando el camino para el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas. Por este motivo hay que entender bien la etiopatogenia con los distintos mecanismos implicados; la base fundamental es que habría un desencadenante (por ejemplo, un virus o bacteria) que actuaría sobre un individuo genéticamente o no predispuesto, rompiendo la tolerancia inmunológica, produciendo una respuesta autoinmune y una respuesta inflamatoria sistémica.

\* \* \*

Pero empecemos por describir qué ocurre en condiciones normales; el cuerpo humano está preparado para defendernos de posibles agresiones externas. Podemos distinguir tres barreras defensivas:

1. **Barrera Física:** la piel y las mucosas del cuerpo son las primeras líneas de defensa contra los patógenos (impiden que se introduzcan en el organismo y desencadenen enfermedades).

2. **Sistema inmune Innato:** los protagonistas serían sustancias antimicrobianas internas y fagocitosis.
3. **Sistema inmune Adaptativo:** inmunidad mediada por células (Linfocitos T) e inmunidad mediada por anticuerpos (linfocitos B). Tarda en iniciarse unos 4-5 días una vez que la inmunidad innata logra una relevancia funcional.

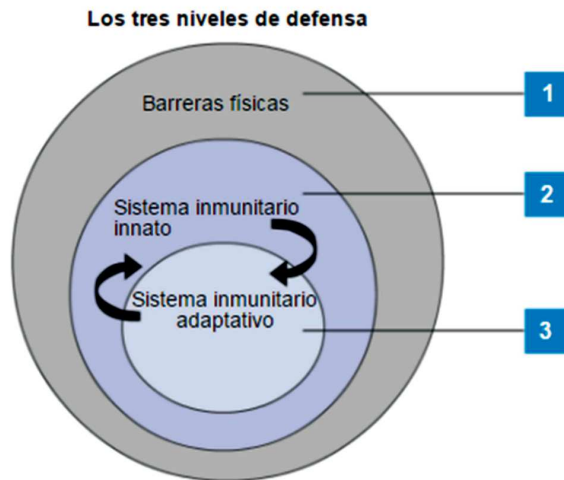


Figura 8. Niveles de defensa del sistema inmune

La inmunidad innata es inespecífica, mientras que la adaptativa es específica; ambas se distinguen por diferencias importantes:

| Sistema Inmune innato                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Sistema Inmune adaptativo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Inespecífica:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Específica</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Está <b>presente en todas las ocasiones</b></li> <li>• Proporciona una protección inmediata, <b>muy rápida, pero sin memoria inmunológica</b></li> <li>• <b>Activa la respuesta inmunitaria adaptativa</b></li> <li>• <b>No mejora</b> cuando se produce una <b>exposición repetida</b> a un patógeno.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Se desarrolla en respuesta fundamentalmente a una infección</b></li> <li>• Ofrece <b>protección frente a patógenos específicos</b></li> <li>• <b>Aprovecha los componentes de la respuesta inmunitaria innata</b></li> <li>• <b>Fomenta el desarrollo de memoria</b>, que puede ofrecer una inmunidad de por vida frente a la reinfección por el mismo patógeno</li> </ul> |

Figura 9. Diferencias entre sistema inmune innato y sistema inmune adquirido

La **respuesta inmune innata** es muy rápida, pero inespecífica, activada por señales de peligro asociadas a patógenos (PAMPs -Pathogen Associated Molecular Patterns) y asociadas a daño (DAMPs -Danger Associated Molecular Patterns) con patrones moleculares muy repetitivos en la naturaleza con sensores celulares tipo Toll-like receptor (TLR, por sus siglas en inglés) presentes en células inmunitarias. En humanos se han identificado al menos diez TLRs, cada uno con especificidad por diferentes PAMPs, como lipopolisacárido bacteriano (TLR4), ARN viral (TLR3, TLR7, TLR8), y ADN bacteriano (TLR9).

Los TLR se localizan tanto en la superficie celular como en compartimentos endosómicos; de esta manera se activan los neutrófilos, macrófagos, mastocitos,

células Natural Killer (NK), y se ponen en marcha fenómenos como la netosis (liberación de redes extracelulares llamadas NETs= Neutrophil Extracellular Traps) o como la apoptosis donde se produce una muerte programada de la célula de una forma constante y ordenada; la célula se empaqueta a sí misma en pequeñas vesículas (fragmentos de ADN y RNA, proteínas de choque térmico, ATP extracelular ...) que serían recogidas y destruidas por los macrófagos de una forma limpia y efectiva sin dejar rastros.

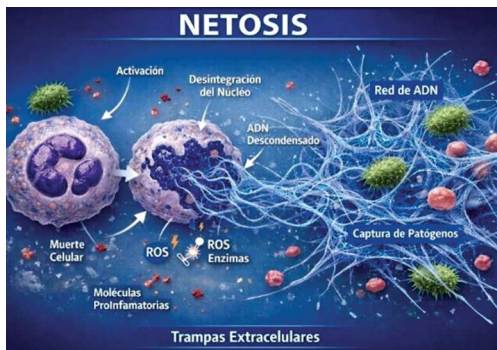


Figura 10.  
Mecanismo  
de netosis (IA)

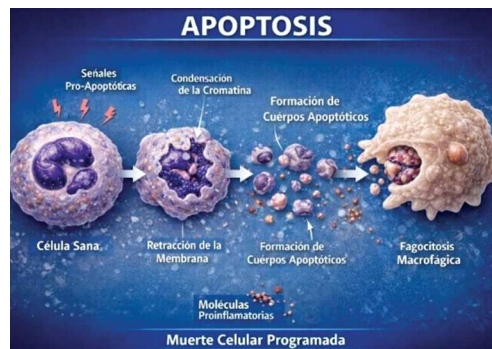


Figura 11.  
Proceso  
de apoptosis (IA)



Esta renovación constante es un fenómeno fisiológico pudiendo llegar a morir 1.000 millones de neutrófilos cada día. Hay que tener en cuenta que el material nuclear es antigénico de forma natural, ya sean las cadenas de ácidos nucleicos aisladas o unidas a proteínas (histonas, ribonucleoproteínas). Así que, para prevenir la activación inmune ante restos celulares endógenos existen varios mecanismos que inducen fagocitosis sin inmuno-estimulación: cubrirlos con C1q, PCR, Pentaxina 3, nucleasas (hidrolasas que degradan ácidos nucleicos) o aclaramiento de los restos apoptóticos por el sistema reticuloendotelial.

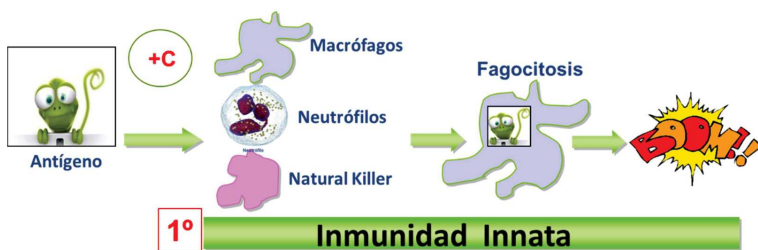


Figura 12. Respuesta inmune innata

La **activación del complemento** también es importante en esta primera fase. El sistema del complemento fue descrito como el factor auxiliar del suero que no se inactiva por el calor y que actuaba sobre células recubiertas de anticuerpos para causar su muerte. El sistema del complemento es un conjunto de aproximadamente

30 proteínas, de las cuales el 74% son solubles y el 26% son receptores de membrana. Estas proteínas se denominan con la letra 'C' seguida de un número (C1 a C9), y participan en la activación de la cascada del complemento, siendo la mayoría solubles. Se sintetizan fundamentalmente por el hígado, linfocitos, macrófagos y células del sistema linforreticular. En ausencia de una infección, estas proteínas circulan de una forma inactiva. Sin embargo, en presencia de patógenos o de patógenos unidos a anticuerpos (Ac), el sistema del complemento se activa a través de la vía clásica, alternativa o de las lectinas acabando en una vía común, cuyo objetivo es formar un complejo proteico con capacidad para atacar, el MAC (membrane attack complex), perforando la membrana y produciendo lisis celular.

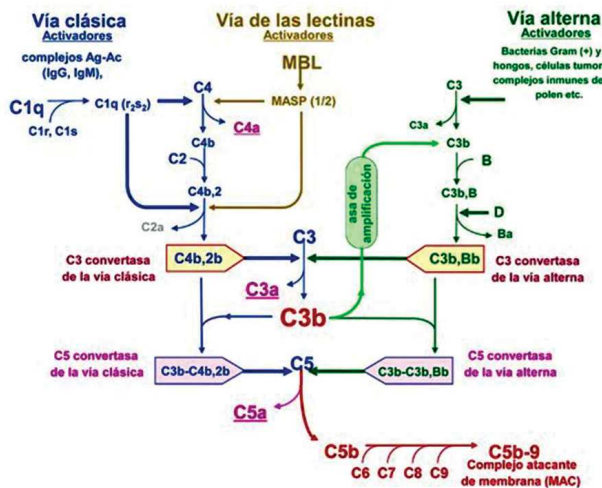


Figura 13. Vías de activación del complemento

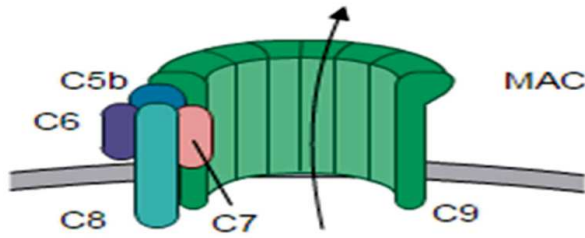


Figura 14. Complejo proteico MAC

Además, su activación es responsable de otras acciones biológicas clave en el proceso defensivo contra la invasión:

- **Opsonización:** recubrimiento de las partículas extrañas por sustancias (opsoninas) haciéndolas más susceptibles a la fagocitosis (la opsonina C3a es la opsonina más importante del sistema del complemento y, en menor grado, C4b y C5b)

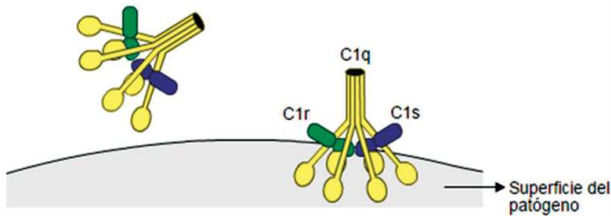


Figura 15. Proceso de opsonización

- **Quimiotaxis:** Las proteínas del complemento atraen a los fagocitos al lugar de la infección y promueven la inflamación.

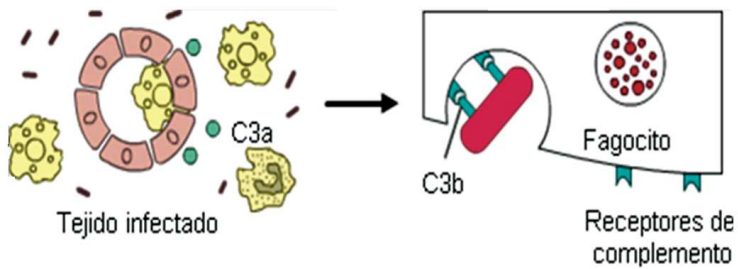


Figura 16. Quimiotaxis

La puesta en marcha de esta primera cadena va a crear un ambiente proinflamatorio que va a ayudar a que se establezcan las conexiones con la segunda barrera de defensa: **el sistema inmune adaptativo** con células más específicas que guardan memoria (células T, células B y la producción de Ac).

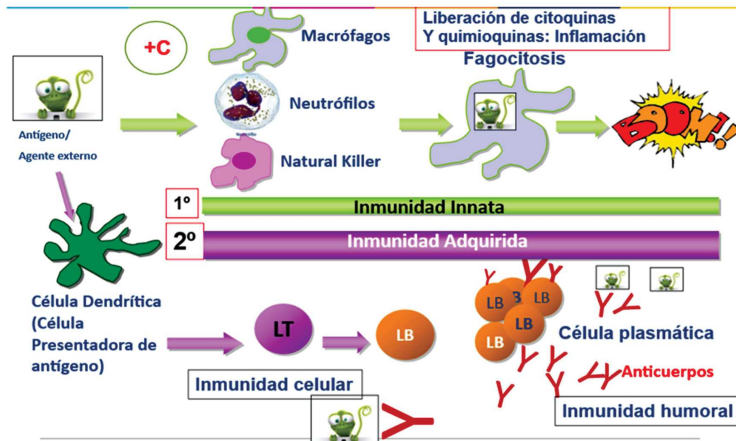


Figura 17. Esquema de activación del sistema inmune innato y adquirido

La **célula dendrítica (CD)**, presentadora de antígeno, forma el puente entre ambos sistemas.

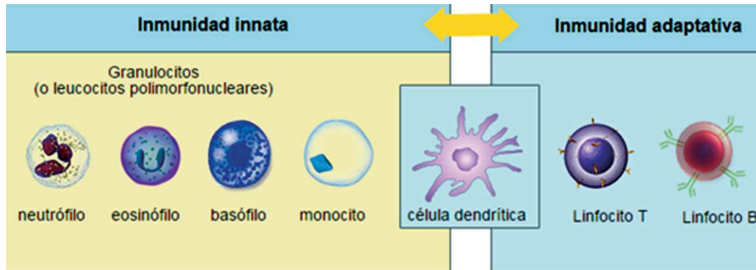


Figura 18. CD como punto de unión entre inmunidad innata y adquirida

Además, las **células dendríticas plasmocitoides (CDp)** van a producir grandes cantidades de interferón I que será el director de orquesta entre los dos sistemas inmunes. El **interferón** es una familia de citocinas esenciales en la respuesta inmune, especialmente en la defensa antiviral. Existen tres tipos principales: tipo I (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ), tipo II (IFN- $\gamma$ ) y tipo III (IFN- $\lambda$ ). Los interferones tipo I y III son producidos por casi todas las células en respuesta a la detección de patrones moleculares virales, activando la transcripción de cientos de genes estimulados por interferón (ISGs) que inhiben la replicación viral y refuerzan la resistencia celular. El interferón tipo II, producido principalmente por linfocitos T y células NK, regula funciones inmunológicas como la activación

de macrófagos y la promoción de respuestas Th1, siendo clave en la inmunidad adaptativa. El papel del interferón incluye la inducción de un estado antiviral, la modulación de la inflamación, la estimulación de la actividad de células NK, la mejora de la presentación antigénica y la regulación de la proliferación y diferenciación de linfocitos B y T. Además, los interferones pueden tener efectos proinflamatorios o antiinflamatorios según el contexto.

La CD es un leucocito que migra a los tejidos para detectar patógenos. Al igual que los macrófagos, las CD degradan los patógenos que absorben, pero no es su función principal. Las CD capturan el antígeno (Ag) y abandonan el tejido a través del sistema linfático. Cuando llegan al ganglio linfático se han convertido en CD maduras capaces de activar a las células T naive (vírgenes) o generar linfocitos T reguladores.

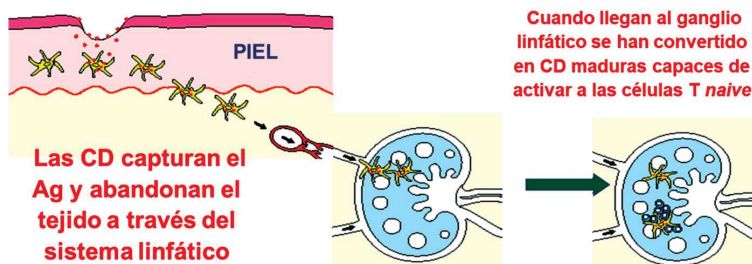


Figura 19. Recorrido de CD

Los **linfocitos T** migran desde la médula ósea (MO) hasta el timo donde maduran, y posteriormente circulan a la sangre y órganos linfoides secundarios. Los linfocitos T maduros se subdividen en dos clases principales:

- **Linfocitos T colaboradores (Th) o linfocitos T CD4+:** desempeñan un papel fundamental a la hora de activar otras células y regular la respuesta inmunitaria.
- **Linfocitos T citotóxicos (Tc) o linfocitos T CD8:** destruyen las células infectadas por virus u otros patógenos intracelulares.

Todos los linfocitos segregan citoquinas.

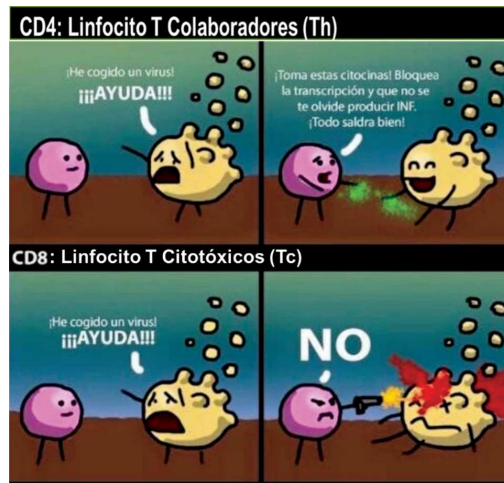


Figura 20. Resumen de funcionamiento de linfocitos T CD4 y T CD8

En cuanto a las funciones de los **subtipos efectores de linfocitos T colaboradores** (Th1, Th2 y Th 17) serían las siguientes:

- Los **linfocitos Th1** mejoran la fagocitosis mediante las células presentadoras de antígeno, como los macrófagos.
- Los **linfocitos Th2** segregan la citoquina IL-4, que estimula a los linfocitos B para diferenciarse en células plasmáticas segregadoras de Ac.
- Los **linfocitos Th17** reclutan neutrófilos y monocitos, por lo que desempeñan un papel importante en diversas enfermedades inflamatorias entre ellas el LES.

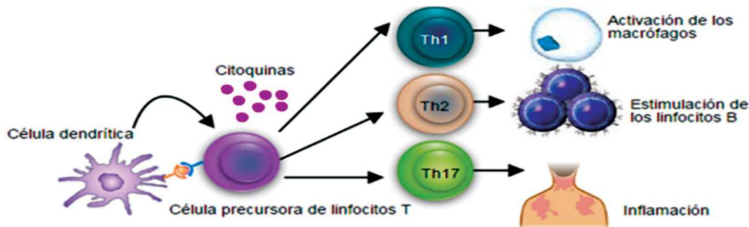


Figura 21. Subtipos efectores de linfocitos T colaboradores

También hay que mencionar a los **linfocitos TFH (células T foliculares)**, un subgrupo especializado de linfocitos T CD4+, que juegan un papel crucial en la respuesta inmune al ayudar a las células B a producir Ac. Se localizan principalmente en los centros germi-



nales de los órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos y el bazo. Su función principal incluye:

- Interacción con células B: los TFH se comunican con las células B a través de la coestimulación mediada por el ligando CD40 (CD40L) y la producción de citocinas como IL-21, que promueven la proliferación y diferenciación de las células B en células plasmáticas productoras de Ac y células B de memoria.

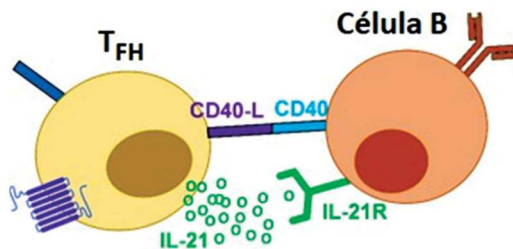


Figura 22. Interacción de TFH con célula B

- Formación de centros germinales: los TFH son fundamentales para la formación y mantenimiento de los centros germinales, donde las células B experimentan mutación somática y selección para generar Ac de alta afinidad. Estos linfocitos se caracterizan por la expresión de marcadores de superficie como CXCR5, PD1 e ICOS, y su diferenciación requiere señales específicas

de las células presentadoras de Ag, como las células dendríticas. Este proceso de diferenciación permite a los TFH migrar a las zonas de células B, donde ejercen su función de ayuda.

También hay que mencionar a las **células T reguladoras (Tregs)**, otra subpoblación especializada de linfocitos T CD4+, que expresan el factor de transcripción FoxP3 y tienen la función principal de mantener la tolerancia inmunológica y prevenir respuestas autoinmunes mediante la supresión de la activación de linfocitos T y B autorreactivos.

**Los linfocitos T citotóxicos (Tc) o los linfocitos T CD8+** se activan cuando se producen interacciones con los Ag presentados en las células infectadas, o mediante los auto Ag de las células tumorales. Necesitan, la estimulación por parte de las citoquinas producidas por los linfocitos Th activos que ya se han unido a copias del mismo antígeno. Al activarse, los linfocitos T CD8+ se someten a una expansión clonal y a una diferenciación en linfocitos Tc activos y linfocitos de memoria que atacan a las células que se han infectado con el Ag.

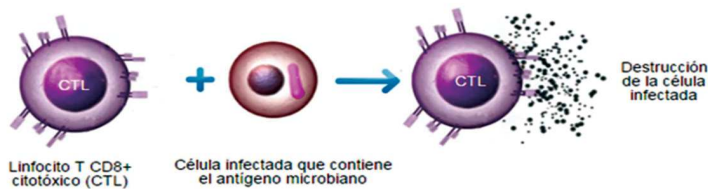


Figura 23. Funcionamiento de Tc o linfocito T CD8+

**Los linfocitos B (maduros y vírgenes)** permanecen inactivos hasta que se encuentran con un Ag específico y lo reconocen a través de sus receptores, que son específicos de un único Ag. Cuando un linfocito B es estimulado por el Ag adecuado y recibe también señales adicionales de los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, se activa. El linfocito B que muestra el Ag procesado es reconocido por el linfocito Th, que libera coestimuladores. Una vez activados, los linfocitos B proliferan y se diferencian en células plasmáticas y linfocitos de memoria. Las células plasmáticas segregan Ac, que son específicos de un Ag concreto.

A diferencia de los linfocitos T efectores, que migran a los lugares de la infección, las células plasmáticas permanecen en los órganos linfoides, mientras que sus Ac segregados se desplazan a los tejidos periféricos.

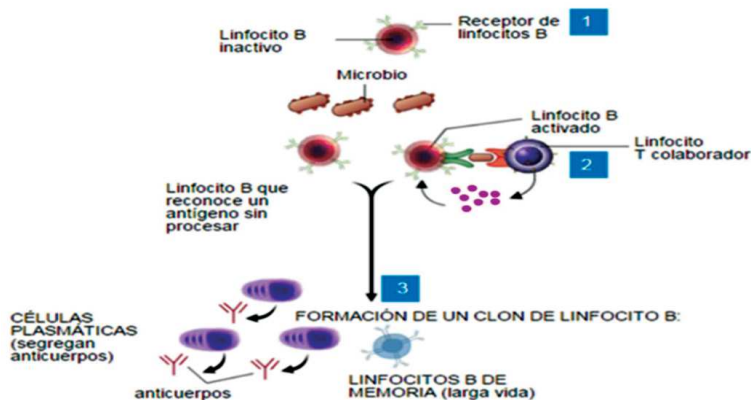


Figura 24: Esquema de funcionamiento de linfocito B

Los **Ac** son proteínas producidas por las células plasmáticas y pueden proteger frente a los patógenos de las siguientes formas: aglutinación (reduce el número de unidades infecciosas a las que hay que enfrentarse, activación del complemento (provoca inflamación y lisis celular), opsonización (el revestimiento de un Ag con un Ac mejora la fagocitosis), neutralización (bloquea la adherencia de bacterias y virus a las mucosas). El complemento contribuye a formar el “coreceptor” de la célula B con el Ag y se liberan citoquinas (proteínas con capacidad para activar otras células, promover la diferenciación y mejorar la actividad microbicida) como IL 1 B, TNF B, IL 6, IL 2, IL18 y quimioquinas (proteínas que atraen a células, como neutrófilos y monocitos, fuera del torrente sanguíneo hasta los tejidos infectados).

El **sistema BAFF** (B cell-activating factor, también conocido como BLyS) tiene también un papel relevante en el sistema inmune innato y adquirido. Es un conjunto de moléculas que incluye dos ligandos (BAFF y APRIL) y tres receptores principales en linfocitos B: BAFF-R, TACI y BCMA. Su función fisiológica es regular la maduración, supervivencia y diferenciación de los linfocitos B, manteniendo la homeostasis del compartimento B y permitiendo la selección negativa de células autorreactivas. También promueven el “switch” de clase de inmunoglobulinas (Ig).

A su vez el sistema adaptativo va a utilizar herramientas de la primera barrera defensiva cerrando así el círculo: Ac que activan el complemento, y la fagocitosis, citoquinas que activan las células Natural Killer (IL-12) y los macrófagos (INF -gamma), hematopoyesis (M-GM-CSF) o fibroblastos (IL-17).

Tras comprender el funcionamiento del sistema inmune, podemos analizar la fisiopatología del LES.

\* \* \*

El LES es una enfermedad autoinmune en la que se producen errores de discriminación entre lo propio y lo ajeno que hace que nuestro sistema inmunológico reaccione frente a nuestros propios antígenos produciendo una inflamación crónica. Podría estar relacionado con alelos específicos del complejo de histocompatibilidad

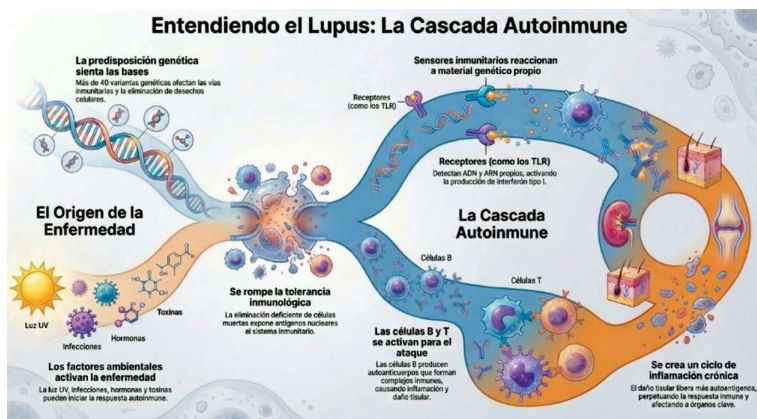


Figura 25. Resumen de fisiopatología del LES. Creado por IA

mayor, presencia de auto Ac y predominancia femenina. Además, se han descrito agentes externos como luz ultravioleta o infecciones que podrían actuar como desencadenantes de esta enfermedad.

En cuanto a los **factores genéticos**, los estudios familiares, la asociación con ciertos HLA y otros estudios que asocian el LES con otros genes relacionados con la respuesta inmune, permiten establecer, que el factor genético es importante en su patogenia. También en este sentido parece claro que individualmente los factores genéticos por sí solos no son capaces de generar la enfermedad. Los estudios familiares han demostrado agregación familiar del LES, anormalidades serológicas en la misma familia y asociación con otras enfermedades autoinmunes. Los familiares de pacientes con LES tienen un mayor riesgo (3,6 veces mayor en familiares de segundo grado y 10,3 veces mayor en familiares de primer grado) de desarrollar LES que la población general, aunque el riesgo absoluto se mantiene bajo y la mayoría no desarrolla la enfermedad.

Sin embargo, la influencia genética parece limitada, ya que no todos los gemelos homocigotos son concordantes para esta enfermedad. Se estima que las cifras están alrededor del 25-50% de concordancia, aunque este valor pudiese estar subestimado y aumentar de acuerdo con el tiempo de seguimiento de los gemelos. Sin embargo, la concordancia en el mismo tipo y especificidad de producción de auto Ac entre ellos es

mucho más alta. La asociación de LES a ciertos genes HLA clase II (DR y DQ) influyen la clase de auto Ac y de esta forma pueden modificar el tipo clínico de la enfermedad. Así, se ha reportado que los auto Ac anti-DNA están asociados a especificidad HLA-DR3, DR2 y DQ; los auto Ac anti-Sm a DR7; los anti P ribosomal a DR2; los anti Ro (SS-A) a DR3 y DR2; los anti U 1 -RNP a DR4 y DR2; y los Ac antifosfolípidos a DR4, DR7 y DR 53. También podrían conferir susceptibilidad en ciertos individuos las asociaciones con genes de moléculas HLA, clase III (sistema M complemento) y de otros genes del receptor de Ag en linfocitos T (TCR); genes productores de distintas citoquinas; genes relacionados a apoptosis y genes asociados al receptor de Fc. Un hallazgo reciente es que existen varias mutaciones monogénicas muy raras que, por sí solas, pueden causar LES, cada una a través de una vía única. Entre ellas, destacan las deficiencias del factor del complemento, como por ejemplo la deficiencia de los subcomponentes C1q del complemento, que provoca una depuración celular apoptótica deficiente, o la deficiencia de C4, que provoca una delección defectuosa de las células B autorreactivas que provoca una mala escisión del ADN circulante. La mutación con ganancia de función en genes como los que codifican el receptor TLR 7 también puede causar lupus unilateralmente. El número de loci genéticos que se han vinculado al LES ya es elevado (más de 200), y es probable que esta lista

aumente con el manejo creciente del genoma completo.

En cuanto a los **factores ambientales** podrían actuar como desencadenantes de la enfermedad en sujetos genéticamente susceptibles o en otras circunstancias modificar el curso clínico del LES a través de su contribución a la desregulación inmunológica del paciente. Su importancia, sin embargo, parece indudable y en gran parte está fundamentada por la discordancia en la expresión de la enfermedad LES en gemelos homocigotos. Los factores ambientales más conocidos relacionados a LES se pueden agrupar en las siguientes categorías:

- **Medicamentos:** una larga lista de medicamentos y drogas pueden inducir títulos altos de Ac antinucleares y algunos de estos pacientes desarrollar un lupus inducido. Generalmente se manifiestan en aquellos pacientes que son genéticamente acetiladores lentos. La metilación del DNA es un mecanismo de regulación genética que actúa modificando la expresión eucariótica del gen, y que su inhibición contribuiría al desarrollo de la autoinmunidad favoreciendo la expresión aumentada de moléculas relacionadas con la respuesta inmune. Recientemente se han descrito que algunos medicamentos que inhiben la metilación del DNA (procainamida, hidrala-



cina) inducen la aparición o aumento de linfocitos T auto reactivos.

- **Agentes infecciosos:** los virus son los que más frecuentemente están implicados tanto en la patogenia como, en la exacerbación de la enfermedad. Destacan el virus de Epstein-Barr (EBV), parvovirus B19, citomegalovirus (CMV), retrovirus endógenos humanos (HERVs) y, en menor medida, el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Estos agentes pueden inducir o agravar el LES mediante mecanismos como el mimetismo molecular, la expansión de epítomos, la activación directa de la respuesta innata por ácidos nucleicos virales y la modulación epigenética de la respuesta INF-dependiente. El EBV es el virus con mayor evidencia de asociación etiológica, favoreciendo la pérdida de tolerancia inmunológica y la persistencia de linfocitos B autorreactivos. Los HERVs pueden actuar como desencadenantes ambientales que interactúan con genes críticos de la inmunidad, y su activación puede estar influida por factores como la exposición a estrógenos y radiación ultravioleta. Además, algunos componentes bacterianos también pueden activar el sistema inmune y contribuir a la autoinmunidad, aunque su papel es menos relevante que el de los virus. Cabe destacar que, aunque la mayoría de los agentes infecciosos se asocian con

el desarrollo o exacerbación del LES, ciertos microorganismos como el plasmodium (malaria), hepatitis B y Toxoplasma gondii podrían ejercer efectos protectores frente a la autoinmunidad, dependiendo de la interacción específica con el huésped.

- **Radiación solar:** la exposición a radiación ultravioleta (UV), especialmente UVB, induce inflamación en la piel, y puede desencadenar brotes sistémicos, aumentando la actividad de la enfermedad y los títulos de auto Ac, así como el daño en órganos como el riñón. El mecanismo principal involucra la inducción de apoptosis en queratinocitos y la exposición de auto Ag nucleares, lo que facilita el reconocimiento por auto Ac y la activación de la respuesta inmune mediada por INF- I. Además, la disfunción linfática cutánea potencia la transmisión de señales inflamatorias al sistema inmunológico, amplificando la respuesta autoinmune y contribuyendo a la progresión sistémica.

**Estos factores ambientales podrían inducir cambios epigenéticos**, lo que explica la discordancia en la aparición de LES entre gemelos monocigóticos y la variabilidad clínica observada. Las alteraciones epigenéticas no solo participan en la iniciación, sino también en la progresión y severidad del LES, y representan potenciales biomarcadores y dianas terapéuticas emer-

gentes. El papel de la epigenética en la patogenia y progresión del LES es fundamental para explicar la pérdida de tolerancia inmunológica y la activación sostenida del sistema inmune en individuos genéticamente susceptibles. Los principales mecanismos epigenéticos implicados son la hipometilación del DNA, las modificaciones de histonas y la desregulación de micro RNA, que alteran la expresión génica sin modificar la secuencia del DNA.

También hay que mencionar las **hormonas sexuales**. La asociación más notoria del LES es con el sexo y probablemente sea la menos entendida. Es bien conocido que afecta principalmente a mujeres jóvenes en edad fértil. Por otra parte, estudios animales han demostrado que la respuesta inmune está fuertemente influenciada por las hormonas sexuales. Los estrógenos aumentan la producción de auto Ac, probablemente por estimulación de células B y depresión de células T, y de esta forma favorecen el curso de las enfermedades autoinmunes. En contrapartida, los andrógenos, especialmente la testosterona, tendrían un papel protector de la autoinmunidad. En el LES humano se ha sugerido que los niveles de estrógenos podrían exacerbar o desencadenar la enfermedad, y estudios en pacientes con LES, han demostrado un metabolismo hormonal anormal caracterizado por hipermetabolización de la testosterona y persistencia temporal de los metabolitos de los estrógenos. En

hombres lúpicos hay, en general, escasa inflamación, con excepción de aquellos pacientes portadores de un síndrome de Klinefelter que evolucionan con subandrogenismo e hiperestrogenismo, y que podrían desarrollar esta enfermedad.

La **etnia** también influye significativamente en la epidemiología, manifestaciones clínicas y desenlace de esta enfermedad. El LES es más frecuente y severo en personas de ascendencia no europea, especialmente en afrodescendientes, asiáticos, hispanos e indígenas, en comparación con caucásicos. Por ejemplo, los afrodescendientes presentan una incidencia hasta 5-9 veces mayor y una prevalencia 2-3 veces superior, además de mayor riesgo de nefritis lúpica, daño orgánico acelerado y mortalidad elevada. Los pacientes hispanos y asiáticos también muestran mayor riesgo de manifestaciones renales, hematológicas y enfermedad multiorgánica tras el diagnóstico de LES. Estas diferencias étnicas se explican por factores genéticos (variantes de riesgo, auto Ac específicos) y no genéticos (determinantes sociales, acceso a atención médica, racismo estructural). En etapas iniciales, los factores genéticos predominan, mientras que, en el curso crónico, los determinantes sociales y el acceso a tratamiento son cruciales para el desenlace.

Todo ello se une a una **desregulación del sistema inmune** sobre la que influyen numerosas variables interactivas que posibilitan el desarrollo y la perpetua-

ción del LES. Estas variables pueden diferenciarse fundamentalmente en los siguientes aspectos: pérdida de la tolerancia inmune, auto Ag, alteraciones funcionales de linfocitos B y T y, producción de auto Ac.

Uno de los protagonistas en el LES es el polimorfonuclear con un fenómeno de mayor oferta antigénica más dependiente del neutrófilo **con el fenómeno de netosis**: esta célula muere de forma abrupta y expulsa todo el material nuclear en forma de red extracelular que contiene citocinas proinflamatorias, péptidos antimicrobianos, mieloperoxidasa e histonas citrulinadas, así como DNA. Este proceso está diseñado para atrapar patógenos, pero en el lupus se convierte en una fuente masiva y constante antigénica. Existe un subgrupo de neutrófilos llamados de baja densidad que tienden en mayor medida a este proceso. La información de que “hay algo extraño en el tejido conectivo” es recibida por las células presentadoras de antígenos (CD, CDp, macrófagos y PMN) y se activan los receptores endosomales (TLRs) ante la persistencia de material apoptótico/netósico. Además de los TLRs, los sensores de ácidos nucleicos detectan ligandos endógenos e inician inflamación sin necesidad de infección. Los TLRs 7 y 9 están sobre expresados en pacientes con LES. La activación excesiva de TLR 7 se asocia con mayor gravedad y susceptibilidad al lupus, mientras que TLR 9 puede tener un efecto regulador, limitando la actividad patológica de TLR 7. La interacción entre ambos receptores es compleja y puede influir en la

proliferación y diferenciación de células B, así como en la severidad clínica, incluyendo la nefritis lúpica. Esto podría apoyar la hipótesis de que ciertas infecciones víricas podrían actuar de desencadenante o precipitante de un brote de la enfermedad.

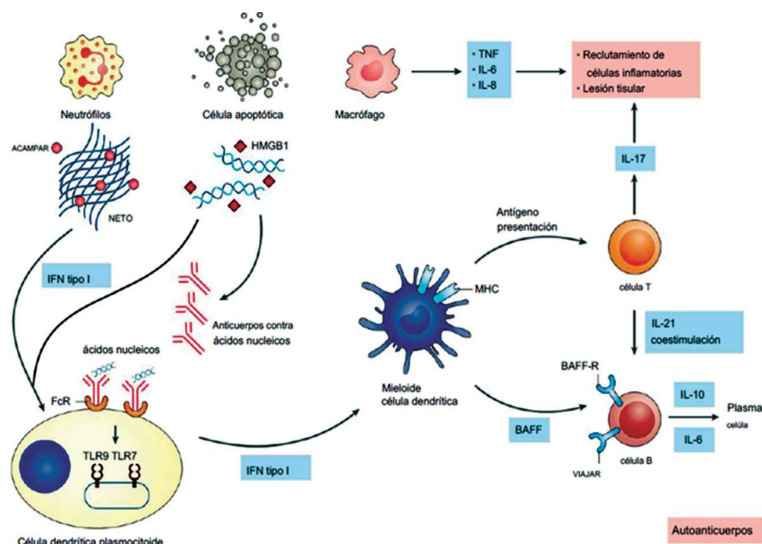


Figura 26. Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P *et al.*

Merece una especial mención las CDp que captan inmunocomplejos enormes de DNA y RNA, vía FcR y acceden a TLR 7 y 9 en el compartimento endosomal induciendo una respuesta inflamatoria. Además, son el tipo celular primario que producen más **INF tipo I** que actuará como director de orquesta entre el sistema inmune innato y el adaptativo con múltiples efectos que se resumen a continuación:

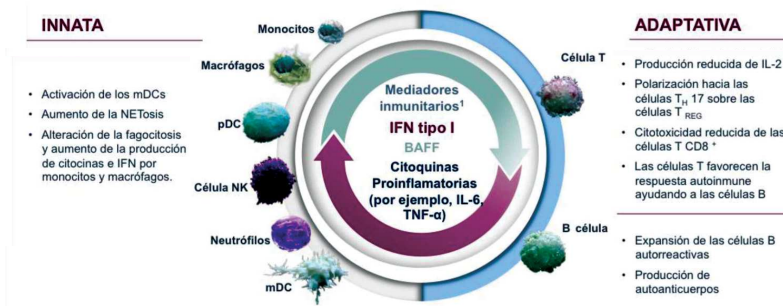


Figura 27. Papel del INF I en la patogénesis del LES

Los **PMN comienzan a secretar citoquinas propias del sistema inmune** (IFN  $\gamma$ , IL6, IL12 e IL23) y factores de crecimiento (sistema BAFF o BLyS) que son responsables de la maduración, supervivencia y proliferación de células B; Las concentraciones elevadas de BLyS en el suero de los pacientes con LES se asocian a niveles mayores de anti-ADN y a hipergammaglobulinemia. Cuando el sistema inmune innato se satura de esos antígenos, ensambla los fragmentos con moléculas de histocompatibilidad en su superficie (HLA B8, DR3, C4B) y **presenta antígenos a células T naïve**. Estas células en pacientes con lupus muestran una **disminución del umbral de activación**, lo que permite que respondan de manera exagerada a Ag propios, incluso de baja afinidad. Este defecto es intrínseco y se observa en modelos murinos y humanos, y se traduce en hiperproliferación y mayor producción de IL-2 tras estimulación del TCR-CD3, contribuyendo a la activación

policlonal y a la ruptura de la tolerancia inmunológica. Además, existe una **reprogramación epigenética** en las células T naive CD4+, que las predispone a diferenciarse hacia fenotipos Th2, Th17 y TFH, y a oponerse a la señalización inhibitoria de TGF- $\beta$ . Este cambio epigenético ocurre antes de la activación transcripcional y se correlaciona con la actividad de la enfermedad, implicando moduladores como EZH2 y micro RNAs sensibles al metabolismo celular. La expansión periférica de subpoblaciones patogénicas, como TFH y células Th productoras de IL-10+, ocurre principalmente por activación periférica y no por selección anormal en el timo. La interacción con células dendríticas y la presencia de señales inflamatorias, como INF I y productos de neutrófilos, contribuyen a la activación y diversificación del repertorio de células T naive, perpetuando la autoinmunidad.

Además, **las células Tregs están alteradas**. Suelen estar disminuidas o ser disfuncionales, lo que contribuye a la pérdida de tolerancia y al desarrollo de autoinmunidad en el contexto del LES y la nefritis lúpica. Las células Tregs provienen principalmente del timo (tTreg) y también pueden originarse en la periferia siendo inducibles (iTreg). Las tTreg se desarrollan en el timo durante la maduración de linfocitos T y expresan el factor de transcripción Foxp3, siendo esenciales para la tolerancia central. En pacientes con LES, la mayoría de las Tregs circulantes, especialmente en fases activas, son de origen tímico, pero adicional-



mente, existen iTreg que se generan en la periferia a partir de linfocitos T convencionales bajo estímulos antígenicos y en presencia de citocinas como TGF- $\beta$ . Su capacidad supresora se correlaciona inversamente con la actividad de la enfermedad; es decir, menos Tregs funcionales se asocian con mayor actividad lúpica. En la nefritis lúpica, la deficiencia o disfunción de Tregs favorece la inflamación renal y el daño tisular. Niveles bajos de Tregs se asocian con peor pronóstico renal, mientras que el aumento de Tregs puede mejorar la evolución clínica. Además, estas células pueden infiltrarse en el tejido renal y modular localmente la respuesta inflamatoria, contribuyendo a la protección frente al daño renal.

En cuanto a la **célula B madura** está mediada por la activación de las células T a través de moléculas de coestimulación como el CD 40 ligando , lo que crea

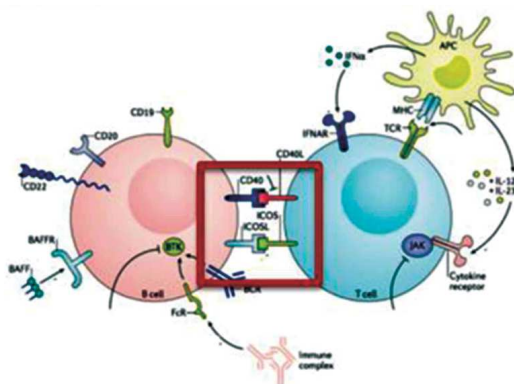


Figura 28. Murphy G, Isenberg DA. Sinapsis inmunológica

una segunda señal de coestimulación produciendo lo que conocemos como sinapsis inmunológica; de esta manera se convierte en una célula de memoria y produce anticuerpos.

A grandes rasgos, **los linfocitos B en el LES contribuyen a la ruptura de la tolerancia inmunológica**, generando células autorreactivas que producen auto Ac patógenos (como anti-dsDNA y anti-Sm), los cuales forman complejos inmunes responsables del daño tisular multisistémico característico de esta enfermedad. Además, los linfocitos B actúan como células presentadoras de Ag y secretan citocinas proinflamatorias, amplificando la activación de linfocitos T y la inflamación sistémica. La producción de IL-17 por parte de los linfocitos T también contribuye a la infiltración de neutrófilos en los órganos. La **ontogenia de las células B en el LES** es complicada y se caracteriza por alteraciones en el desarrollo y diferenciación de estas células, tanto en MO como en órganos linfoides periféricos. En pacientes con lupus, se observa una pérdida de tolerancia central y periférica, lo que permite la supervivencia y expansión de células B autorreactivas. En la médula ósea, algunos pacientes presentan una disminución de las células B tempranas (pro-B y pre-B), asociada a mayor actividad de la enfermedad y un estado proinflamatorio, especialmente por la sobreactivación de vías de INF I. En la periferia, hay un aumento de células B inmaduras, células B de memoria y células plasmáticas, junto con una expan-

sión de subpoblaciones patogénicas como las células B asociadas a la edad (ABCs) que muestran fenotipos autorreactivos y están influenciadas por señales inflamatorias como IL 21 e INF tipo I. Además, la diferenciación de células B puede ocurrir tanto dentro como fuera de los centros germinales, con una selección defectuosa en dichos centros germinales que favorece la persistencia de clones autorreactivos y la producción de auto Ac. La expansión de células B de memoria polirreactivas y la activación extrafolicular contribuyen a la diversidad y persistencia de auto Ac, perpetuando la patología autoinmune. Últimamente, las **células B doble negativas** han cobrado gran relevancia en el estudio del LES, ya que su identificación es fundamental tanto para comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos, como para el diseño de nuevas opciones terapéuticas. Se definen como células B maduras que carecen de la expresión de los marcadores IgD y CD27 (es decir, Ig D<sup>-</sup> CD27<sup>-</sup>), lo que las distingue de las células B virgen (naïve) y de memoria convencionales. Estas células forman un subgrupo heterogéneo, pero en el contexto de LES se ha identificado especialmente la subpoblación DN2 (CXCR5<sup>-</sup> CD11c<sup>+</sup>), que está expandida en pacientes con enfermedad activa, nefritis lúpica y presencia de auto Ac como anti-Sm y anti-RNA. Las células B doble negativas participan en la patogénesis del LES al producir una amplia variedad de auto Ac, contribuyendo a la formación de complejos inmunes y daño a órganos diana, especialmente

el riñón. Además, muestran una hiperrespuesta a estímulos de TLR (sobre todo TLR 7) y diferenciación hacia células plasmáticas, lo que favorece la activación extrafolicular y la producción de auto Ac. Su frecuencia se correlaciona con la actividad de la enfermedad y pueden servir como biomarcadores de daño renal y actividad lúpica. En LES, los Ac más característicos y relevantes son los **anticuerpos antinucleares (ANA)**, que están presentes en casi todos los pacientes y constituyen un criterio de entrada en la clasificación de LES según EULAR/ACR. Entre los ANA, destacan los anticuerpos **anti-DNA** y **anti-Sm**, ambos con alta especificidad para esta enfermedad; los anti-ds DNA se asocian especialmente a nefritis lúpica y actividad de la enfermedad, mientras que los anti-Sm son marcadores diagnósticos. Otros Ac frecuentes incluyen anti-RNP, anti-Ro/SSA, Anti-LA/SSB y antifosfolípidos (anticardiolipina, anti- $\beta$ 2-glicoproteína I y anticoagulante lúpico), que pueden asociarse a manifestaciones clínicas específicas como síndrome antifosfolípido, lupus cutáneo y neonatal. Además, se han descrito anticuerpos anti-nucleosoma y anti-C1q, relevantes en la patogenia y actividad del LES, especialmente en nefritis. En el LES, estos Ac se unen a sus Ag formando inmunocomplejos principalmente entre auto Ag nucleares (como DNA, nucleosomas, ribonucleoproteínas) y sus respectivos auto Ac. Estos inmunocomplejos circulantes se depositan en tejidos (riñón, piel, SNC), activan el complemento y contribuyen a la inflamación

(con atracción potente de PMN) y daño tisular. Los inmunocomplejos que contienen DNA y anti-DNA, así como nucleosomas y anti-nucleosoma, son especialmente patogénicos en la nefritis lúpica. Además, se postula que la presentación antigénica también se genera en el órgano que se inflama donde se une al Ac y se forman inmunocomplejos “in situ” con la activación de elementos posteriores.

Asimismo, el **sistema BAFF** está sobreexpresado, lo que favorece la supervivencia y expansión de linfocitos B autorreactivos y la producción de auto Ac patogénicos. El aumento de BAFF en suero y tejidos de pacientes con LES se asocia con mayor actividad de la enfermedad y daño orgánico, especialmente en formas con nefritis lúpica. Además, variantes genéticas en componentes del sistema BAFF/APRIL pueden aumentar la susceptibilidad al LES y modular el fenotipo clínico.



## ESPECTRO Y DOMINIOS CLÍNICOS

La **afectación clínica en el LES** es altamente heterogénea y puede comprometer prácticamente cualquier órgano o sistema (multisistémica). La expresión clínica está influida por el perfil serológico, donde la presencia de auto Ac específicos (anti-ds DNA, anti-Sm, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB) se asocia con manifestaciones particulares, como nefritis, exantema malar, pericarditis y afectación neuropsiquiátrica. La evaluación sistemática de síntomas y laboratorio es esencial para el diagnóstico y seguimiento del LES. Es importante tener en cuenta que las combinaciones clínicas en los pacientes pueden variar y modificarse durante la enfermedad y el tratamiento. A grandes rasgos, las manifestaciones más frecuentes incluyen síntomas constitucionales como fatiga y fiebre, afectación articular (artralgias y artritis, principalmente en manos), lesiones cutáneas (exantema malar, fotosensibilidad, alopecia), úlceras orales, y compromiso hematológico (anemia, leucopenia, trombocitopenia). El compromiso renal (nefritis lúpica) se presenta en aproximadamente un tercio de los pacientes y puede manifestarse como proteinuria, hematuria o insuficiencia renal aguda. Las

manifestaciones neuropsiquiátricas incluyen cefalea, trastornos del ánimo, deterioro cognitivo, convulsiones y psicosis. El sistema cardiovascular puede verse afectado por pericarditis, miocarditis y endocarditis trombótica no bacteriana, mientras que el sistema pulmonar puede presentar pleuritis y neumonitis. La afectación gastrointestinal, aunque menos común, puede incluir hepatitis, pancreatitis y pseudo obstrucción intestinal. Además, se observan fenómenos vasculares como el fenómeno de Raynaud y vasculitis, y existe un riesgo aumentado de tromboembolismo, especialmente en presencia de Ac antifosfolípidos.

\* \* \*

### **Síntomas generales**

Estos síntomas incluyen principalmente la **fatiga** que se reporta en el 100% de los casos a lo largo de la evolución y crea un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Puede presentarse incluso en fases tempranas de la enfermedad, a menudo acompañando manifestaciones musculoesqueléticas o mucocutáneas. El origen suele ser multifactorial: puede estar relacionada con la actividad inflamatoria de la enfermedad, anemia, afectación muscular o articular, trastornos del sueño, comorbilidad psiquiátrica (como depresión o ansiedad), y coexistencia de fibromialgia. No siempre se correlaciona directamente con la actividad de la enfermedad, y puede persistir incluso en pacientes con



bajo grado de actividad inflamatoria. Otros síntomas frecuentes son: fiebre, malestar general, pérdida de peso y linfadenopatías. Estos síntomas constitucionales pueden preceder o acompañar a las manifestaciones específicas de órganos. Las adenopatías suelen acompañarse de manifestaciones cutáneas, hepatomegalia, esplenomegalia y mayor actividad inmunológica (ac anti-ds DNA elevados y complemento bajo). Histológicamente, pueden mostrar hiperplasia folicular reactiva, necrosis con cuerpos hematoxilínicos (patognomónico, pero poco frecuente), o patrones proliferativos atípicos, como hiperplasia con folículos gigantes o hallazgos similares a la enfermedad de Castleman. Suelen responder rápidamente al tratamiento inmunosupresor; sin embargo, ante adenopatías persistentes o progresivas, se recomienda realizar biopsia para descartar linfoma u otras causas, ya que la inmunodeficiencia asociada al LES puede predisponer a neoplasias o infecciones oportunistas.

### **Artralgias y artritis**

Las artralgias y artritis ocurren en más del 90 % de los pacientes con LES y, a menudo, son una de las primeras manifestaciones. Las artralgias transitorias y migratorias, sin definición objetiva de sinovitis son la forma más común de afectación articular. La artritis suele ser migratoria, poliarticular, no erosiva, simétrica

y no deformante. Cabe mencionar dos casos especiales:

**Artropatía de Jaccoud:** deformante no erosiva, predominantemente en manos y pies, reductibles mediante maniobras pasivas. Las principales deformidades incluyen desviación cubital de los dedos, deformidad en cuello de cisne y deformidad en Z del pulgar. La prevalencia está en entre 3-13% y suele asociarse a una larga evolución de la enfermedad y a inflamación periarticular crónica, con predominio de tenosinovitis y subluxaciones múltiples.

**Artritis erosiva:** no hay consenso si esta artropatía es una sobreposición entre artritis reumatoide y LES (RUPUS) o un subgrupo especial de LES. La prevalencia se estima entre un 3-5%, siendo mayor en subgrupos con Ac antipéptido citrulinado (anti CCP) y Ac antiproteína carbamiladas (anti CarP). Se observan erosiones e hiperplasia sinovial en pruebas de imagen.

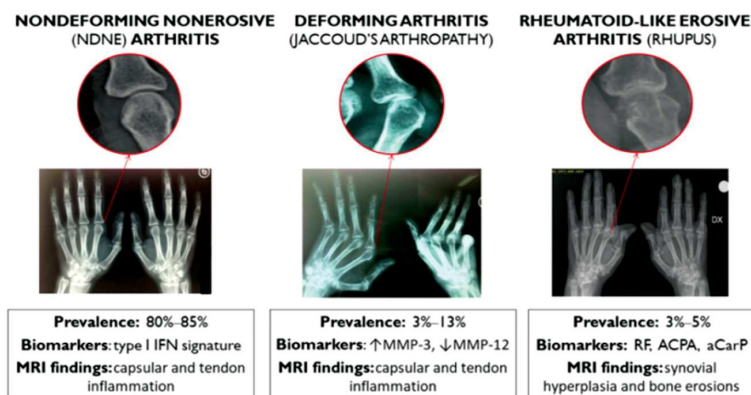


Figura 29. Ceccarelli F, Govoni M, Piga M, Cassone G *et al.*

## Manifestaciones cutáneas

La piel es uno de los órganos más frecuentemente afectados en esta enfermedad. Las lesiones cutáneas están presentes en el 70%-80% de los casos de LES en algún momento de su evolución. Pueden ser la manifestación inicial de la enfermedad hasta en el 25% de los pacientes y muestran una gran variabilidad clínica e histopatológica lo que dificulta su comprensión y estudio. El diagnóstico correcto de dichas lesiones es de crucial importancia, no solo porque puede facilitar el diagnóstico de LES frente a otras dermatosis sin repercusión sistémica, sino porque, además, proporciona una valiosa información acerca del pronóstico del paciente. Estas lesiones cutáneas del LES van a producir importante morbilidad por múltiples motivos: extensión del daño, velocidad de progresión, asociación sistémica, cicatrices provocando un gran impacto de la funcionalidad y calidad de vida. Las lesiones y entidades dermatológicas que pueden aparecer en el LES son innumerables, pero desde un punto de vista académico, podemos clasificarlas en dos grandes grupos: **lesiones específicas y lesiones inespecíficas**. El criterio general para clasificar a una lesión cutánea como específica radica en su sustrato histopatológico. Así, las lesiones clínicamente compatibles y fotosensibles con **dermatitis de interfase en histología se consideran específicas**. Además, presentan positividad variable en la inmunofluorescencia directa. Las lesiones

específicas son englobadas dentro del concepto de **lupus eritematoso cutáneo (LEC)**. Las lesiones inespecíficas, por su parte, no son exclusivas del LES y pueden observarse en otros procesos, fundamentalmente autoinmunitarios. Generalmente, las manifestaciones cutáneas traducen actividad del LES y, por tanto, obliga al especialista a reevaluar al paciente en busca de datos clínicos de afectación en otros órganos.

**Las lesiones específicas del LEC se definen como: agudo, subagudo y crónico.**



Figura 30. Lesiones específicas cutáneas en LES con dermatitis de interfase

También hay que tener en cuenta que los tres tipos mayores de LEC no son excluyentes entre sí y pueden coexistir en el mismo paciente:



Figura 31. Fotos de la consulta multidisciplinar Reumatología-Dermatología del CAUSA realizadas con permiso del paciente para su archivo y publicación con fines científicos.

En cuanto las **lesiones inespecíficas** nos podemos encontrar con una gran variedad que incluyen un diagnóstico diferencial amplio:

A pesar de los esfuerzos por clasificar las lesiones cutáneas del lupus sigue habiendo entidades como lupus tumidus o el lupus eritema pernicio difícil de catalogar en una de las definiciones anteriores. El lupus tumidus da lugar a una o varias placas claramente prominentes, redondeadas u ovaladas, de color rojo violáceo, con bordes nítidos de consistencia edematosa y sin hiperqueratosis folicular visible a simple vista. Las lesiones se localizan, principalmente, en la cara y la parte superior del tronco, con una distribución predominante en las zonas foto expuestas, lo cual indica una fuerte fotosensibilidad. Desaparecen habitualmente

## Lesiones INESPECÍFICAS Sin dermatitis de interfase

- **Vasculares**
  - Vaculitis leucocitoclástica (púrpura palpable, urticaria)
  - Vasculopatía (vasculitis livedoide, lesiones tipo enfermedad de Degos)
  - Livedo reticularis
  - Tromboflebitis
  - Fenómeno de Raynaud
- Lupus ampolloso
- Fotosensibilidad
- Cutis laxa o anetoderma
- Mucinosi papular de Gold
- Pustulosis amicrobiana de flexuras
- Calcificaciones
- Alopecia difusa o efluvio telógeno
- Telangiectasias periungueales
- Eritema palmar
- Hemorragias en astilla múltiple
- Kikuchi cutáneo
- Eritema multiforme o síndrome de Rowel



Figura 32. Lesiones inespecíficas cutáneas  
en LES sin dermatitis de interfase

sin cicatriz. El eritema pernio son lesiones eritematosas, violáceas y edematosas generalmente localizadas en zonas acras que aparecen o se exacerbaban con la exposición al frío.



Figura 33. Chasset F, Francés C. Lupus tumidus y lupus eritema pernio.

Por último, hay que tener en cuenta el espectro de la actividad sistémica de un paciente con lesiones de LEC. Dichas lesiones cutáneas, pueden constituir el único dominio clínico de la enfermedad. Sin embargo, se debe tener siempre en cuenta que en cualquier momento pueden aparecer síntomas de enfermedad visceral. El riesgo de que ello ocurra es muy variable y depende del tipo de lesión cutánea que el paciente desarrolle. En el LEC crónico (LECC), las complicaciones viscerales son raras; sólo entre un 5 y 10% de los pacientes pueden en algún momento cumplir criterios de

clasificación de LES y, en general, éstos son los pacientes que desarrollan lesiones extensas de LECC (LECC generalizado). En el LEC subagudo (LECS), alrededor del 50% de los enfermos cumplen criterios de clasificación de LES, lo que indica una mayor probabilidad de hallar afección visceral o trastornos inmunológicos acompañantes. Sin embargo, esta actividad visceral no suele ser grave y, en general, se manifiesta en forma de complicaciones músculo esqueléticas; sólo en el 10% de los casos cabe esperar complicaciones renales o neurológicas graves. En LEC agudo (LECA), las lesiones cutáneas constituyen, en general, una manifestación clínica más y con poca repercusión dentro de la constelación de síntomas que presentan los pacientes con afección sistémica y en la mayor parte de los casos se trata de pacientes con LES grave. En la siguiente figura se representa el riesgo de desarrollar LES para cada tipo de LEC:

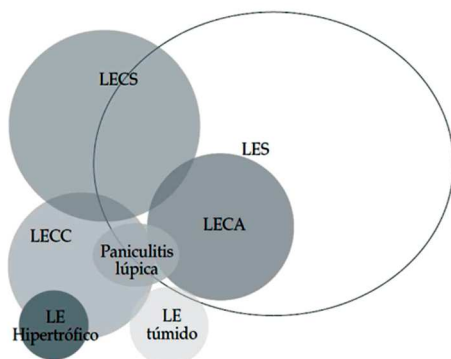


Figura 34. Bielsa Marsol I. y Rodríguez Caruncho C.



## Manifestaciones pleuro pulmonares

Esta afectación en el LES es frecuente y su espectro es variado:

| Afectación Pleural                                                                                        | Afectación del parénquima                                                                                                                                                                                                                                                        | Afectación Vascular                                                                                                                                                                                                                                                                        | Vías aéreas                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>50-70%</b></li> <li>▪ <b>Pleuritis y/o derrame</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Enfermedad pulmonar intersticial crónica (EPID)</b> prevalencia: 3-13%.</li> <li>▪ <b>Neumonitis lúpica</b> prevalencia: 1-12%.</li> <li>▪ <b>Hemorragia alveolar difusa (HAD)</b>: prevalencia 2-6%, elevada mortalidad.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Hipertensión pulmonar</b>: prevalencia: 0,5-4,2%.</li> <li>▪ <b>Embolismo/trombo embolismo (TEP)</b>: trombosis venosa profunda con/sin TEP en el 9%, relacionado con actividad.</li> <li>▪ <b>Hipoxemia aguda reversible</b>: rara</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Prevalencia 0,3-30%</b></li> </ul> |

Figura 35. Resumen de manifestaciones pleuro pulmonares en LES

La **pleuritis** (50-70%) es muy frecuente. Se manifiesta con dolor torácico de características pleuríticas y en la radiografía de tórax es común observar un derrame pleural uni o bilateral, aunque en ocasiones puede producirse inflamación pleural sin derrame. El líquido pleural es un exudado linfocitario con glucosa normal. Los Ac antinucleares, anti-ADN y el complemento bajo sugieren origen lúpico.

La **enfermedad pulmonar intersticial (EPID)** es rara (3-13%); al menos en su forma sintomática. Desde el punto de vista clínico, los pacientes presentan diversos grados de disnea progresiva y tos no productiva. La instauración del cuadro es insidiosa y el grado de

progresión variable. El diagnóstico se realiza mediante radiografía y TACAR, que muestran infiltrados intersticiales de diversa extensión, a veces combinados con áreas de panalización y destrucción del parénquima pulmonar. La imagen de “vidrio deslustrado” en el TACAR indica inflamación activa y puede revertirse con tratamiento. Las pruebas de función respiratoria presentan un patrón restrictivo con hipoxemia. La biopsia pulmonar permite definir mejor el tipo histológico exacto de EPID, siendo la neumonía intersticial no específica (NINE) la forma más común. No obstante, solo es necesaria en caso de dudas diagnósticas razonables que obliguen a descartar otras posibles etiologías.



Figura 36. Santacruz JC, Mantilla MG, Rodríguez-Salas G, *et al.*

La **neumonitis aguda** es una manifestación infrecuente del LES (1-12%). El cuadro clínico aparece rápidamente, con síntomas como tos, dificultad para

respirar, fiebre, taquipnea, taquicardia e hipoxemia. Requiere atención inmediata porque puede causar insuficiencia respiratoria y muerte. La radiografía de tórax y el TACAR torácico suelen mostrar infiltrados alveolares, parcheados de predominio basal. Este patrón no es específico, pudiéndose observar en diversos tipos de infecciones, por lo que es habitual tener que recurrir a técnicas invasivas como el lavado bronquio alveolar, la biopsia transbronquial o la biopsia pulmonar abierta para la toma de muestras y completar el diagnóstico diferencial, que resulta esencial en estas circunstancias.

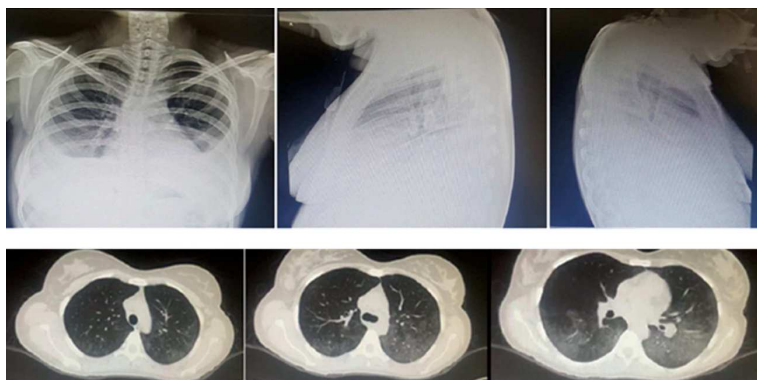


Figura 37. Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C.

La **Hemorragia Alveolar Difusa** es una manifestación infrecuente (2-6%) pero especialmente grave por el alto índice de mortalidad. El cuadro clínico es similar al descrito para la neumonitis aguda con importante

insuficiencia respiratoria y hemoptisis, aunque este signo puede faltar en casi la mitad de los pacientes. Las pruebas de imagen también muestran infiltrados similares a los observados en las neumonitis. El lavado bronquioalveolar suele ser diagnóstico mostrando numerosos hematíes y macrófagos cargados de hemoderina. Otros hallazgos que son muy sugestivos de esta patología son la caída súbita e inexplicada del hematocrito y el aumento de la difusión de CO en las pruebas de función respiratoria.



Figura 38.  
Aguilera-Pickens G,  
Abud-Mendoza C.

La **hipertensión pulmonar** es una manifestación poco frecuente (0,5-4,2%). Los pacientes presentan disnea progresiva y, en fases más avanzadas, signos de fallo derecho. La ecocardiografía es la prueba diagnóstica inicial y el estudio hemodinámico confirma el diagnóstico.

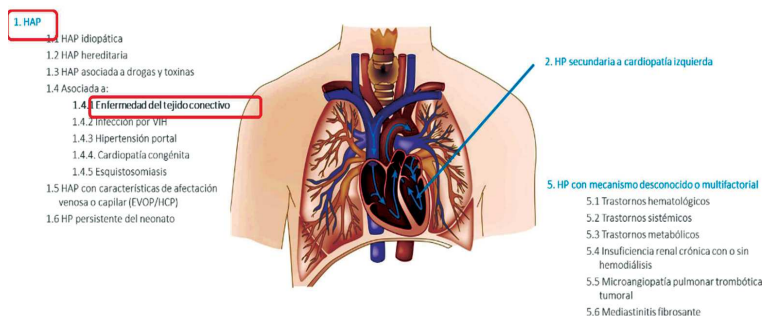


Figura 39. Tipos de hipertensión pulmonar

En cuanto al **tromboembolismo pulmonar** (TEP) tiene una prevalencia de un 9%. Se asocia a actividad de la enfermedad y se presenta con más frecuencia en pacientes que tienen asociado un síndrome antifosfolípido.

También se han descrito casos de **hipoxemia aguda reversible** en pacientes lúpicos que presentan cuadro de disnea aguda con hipoxemia, hipocapnia y elevación del gradiente alveolo arterial sin alteraciones relevantes en las pruebas de imagen pulmonar. El cuadro se atribuye a la activación del complemento y alteraciones del endotelio vascular pulmonar, lo que provoca leucoagregación intravascular y afecta a la difusión.

## Manifestaciones cardíacas

Este dominio clínico en el LES también es frecuente y se resume en la siguiente figura:

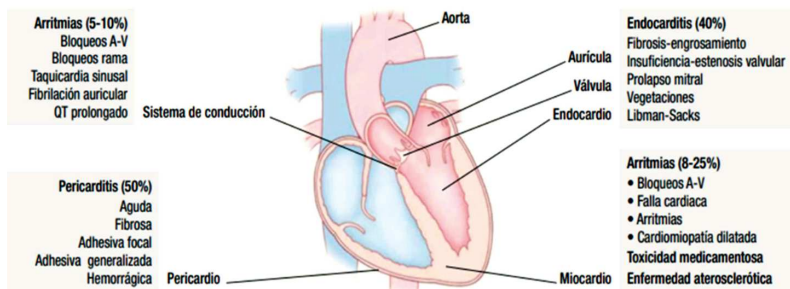


Figura 40. Zapata-Cárdenasa A, Pinto Peñaranda LF, Saldarriaga Giraldo C, *et al.*

La **pericarditis** es la afección cardíaca más común (50%), con dolor subesternal, posible disnea y fiebre. Generalmente, no provoca una alteración hemodinámica severa ni ocasiona una afectación constrictiva crónica. El electrocardiograma suele mostrar anomalías en la repolarización, pero el ecocardiograma es esencial para el diagnóstico.

La **miocarditis** constituye una manifestación clínica poco frecuente; sin embargo, estudios ecocardiográficos y autópsicos han evidenciado que la incidencia de afectación inflamatoria subclínica del miocardio es considerablemente mayor, alcanzando hasta el 50% de los casos. Los pacientes pueden presentar taquicardia, signos de insuficiencia cardíaca y ocasionalmente fiebre. En el laboratorio, además de los posibles datos de actividad lúpica, suele observarse un aumento de la isoenzima miocárdica de la creatina quinasa (CK-MB).

Para establecer el enfoque terapéutico es importante descartar otras posibles etiologías como problemas tiroideos, cuadros sépticos, toxicidad medicamentosa (p. ej., cardiomiopatía por cloroquina) o miocarditis de origen viral. El diagnóstico se basará en el contexto clínico y analítico y en pruebas complementarias como el estudio ecocardiográfico o la gammagrafía miocárdica con galio.

La **endocarditis** es una complicación frecuente (40%), aunque muchas presentan un curso subclínico. La forma clásica, conocida como endocarditis de Libman-Sacks, consiste en la formación de verrugas asépticas

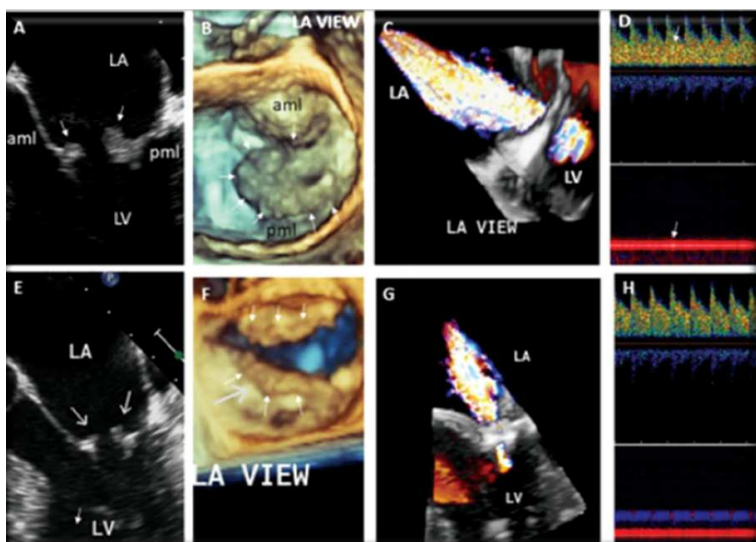


Figura 41. Roldan CA, Sibbitt WL Jr, Greene ER, Qualls CR, *et al.*

fibroinflamatorias compuestas por detritus celulares, plaquetas, productos de degradación, fibroblastos y neovascularización. Esta patología se asocia a LES de larga evolución, elevada actividad de la enfermedad y síndrome antifosfolípido. Predispone tanto a endocarditis infecciosas como a embolias cerebrales. También puede manifestarse mediante engrosamiento difuso de los velos valvulares, siendo la válvula mitral la más frecuentemente afectada, seguida de la válvula aórtica. Desde el punto de vista clínico, predomina la insuficiencia valvular sobre la estenosis.

### **Fenómeno de Raynaud**

Es un fenómeno isquémico transitorio que afecta a zonas acras y afecta a 1/3 de los pacientes con LES. Se asocia con Ac anti U1 RNP. Es menos intenso y no progresivo a diferencia de otras enfermedades autoinmunes como la esclerosis sistémica. Se asocia con hi-



Figura 42. Fenómeno de Raynaud en LES



pertensión pulmonar primaria y osteonecrosis. En la capilaroscopia se observa densidad vascular normal con tortuosidades.

## Vasculitis

Afecta principalmente a vasos de pequeño o mediano calibre y puede observarse hasta en el 50% de los pacientes. La afectación de los vasos grandes es muy rara. Las más frecuentes son: la vasculitis leucocitoclástica cutánea (púrpura palpable, urticaria o nódulos) y la vasculitis necrotizante sistémica. Se han descrito otras vasculitis: gastrointestinal, renal (angéitis microvascular), retiniana, coronaria, o pulmonar.



Figure 2. Necrotic purpuric plaques with ulcerations.



Figure 3. Deep leg ulcer.

Figura 43.  
Leone P, Prete M,  
Malerba E *et al.*

## Manifestaciones hematológicas

Las **citopenias** son manifestaciones frecuentes en el LES y suelen ser uno de los primeros síntomas de la enfermedad. Cualquier descenso significativo en una de las series hematológicas previamente estables, debe ser considerado como un signo potencial de actividad de la enfermedad y, por tanto, requiere evaluación y monitorización estrecha. En general, los pacientes que tienen alguna citopenia grave presentan un riesgo mayor de desarrollar afectación sistémica, renal, y del SNC.

La **anemia** puede presentarse en aproximadamente el 50% de los pacientes con esta enfermedad a lo largo de su evolución cuya etiología puede ser, o no ser, de origen autoinmune. Entre las causas más frecuentes no inmunes se incluyen la anemia asociada a trastornos crónicos, la secundaria a IRC, la ferropénica o la inducida por fármacos. La causa más frecuente de anemia de origen inmune es la anemia hemolítica autoinmune (AHA), que puede presentarse en el 5-10% de los pacientes. Se caracteriza por un recuento aumentado de reticulocitos, valores bajos de haptoglobina, concentración de bilirrubina indirecta y LDH aumentados, y test de Coombs directo positivo. Cabe destacar que el 18-65% de los pacientes con LES puede presentar una prueba de Coombs positivo en ausencia de hemólisis obvia. Otras formas de anemia inmune son la aplasia pura de células rojas (APCR), la anemia aplásica y un

síndrome similar a la PTT adquirida, con los 5 criterios clásicos (fiebre, anemia hemolítica, trombopenia, fallo renal y manifestaciones neurológicas) o con una forma más limitada de síntomas, parecida al síndrome hemolítico urémico (SHU). En la AHA se produce daño de los hematíes a través de Ac antieritrocitarios por mecanismos dependientes o no de complemento. En el caso del síndrome de Evans, la AHA aparece junto con trombopenia inmune y, si además hay neutropenia, se denomina pancitopenia inmune. El síndrome de Evans puede anteceder el diagnóstico de la enfermedad y suele asociarse con mal pronóstico.

| Citopenias | Tipo                                                                                                                    | Frecuencia    | Hallazgos de laboratorio                                                       |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Anemia     | Origen INMUNE:                                                                                                          |               |                                                                                |
|            | -Anemia hemolítica autoinmune (AHA)                                                                                     | 5-10%         | -↑Reticulocitos, ↑Bb indirecta, ↑LDH, ↓Haptoglobina<br>Test Coombs directo     |
|            | -Si AHA + trombopenia. Síndrome de EVANS                                                                                |               |                                                                                |
|            | -Anemia aplásica, aplasia pura de células rojas, síndrome similar a Púrpura trombótica trombocitopénica adquirida (PTT) | Muy raro      |                                                                                |
|            | Origen NO INMUNE:                                                                                                       | Muy frecuente |                                                                                |
|            | -Anemia de trastornos crónicos                                                                                          |               | -↓Reticulocitos, Normocítica- Normocrómica, depósitos normales de hierro en MO |
|            | -Anemia por IRC                                                                                                         |               | -↓Eritropoyetina , Normocítica- Normocrómica                                   |
|            | -Anemia Ferropénica                                                                                                     |               | - Microcítica- Hipocroma ,↓ hierro y ferritina                                 |

Figura 44. Tipos de anemia en LES

La **leucopenia** afecta aproximadamente al 50% de los pacientes y suele manifestarse como uno de los primeros indicadores de la enfermedad. Generalmente, se presenta durante periodos de actividad junto con el exantema malar, la presencia de Ac anti-ds DNA y

niveles bajos de complemento en sangre. Al igual que los otros tipos de citopenias, puede ser de origen inmune y no inmune. Las causas más frecuentes de leucopenia no inmune son la toxicidad farmacológica y determinadas infecciones virales o bacterianas. Los principales fármacos utilizados en el manejo del LES que pueden provocar leucopenia son azatioprina, ciclofosfamida y metotrexato. También pueden aparecer neutropenia y/o linfopenia en caso de infecciones poco frecuentes como enteritis por Shigella, fiebre tifoidea o tuberculosis. La infección por parvovirus B19, CMV o virus de la hepatitis pueden causar neutropenia y linfopenia graves, a veces asociadas a anemia aplásica. La leucopenia inmune podría ser secundaria a la presencia de Ac citotóxicos y, aunque se ha descrito la presencia de Ac linfotóxicos en un número elevado de pacientes (30-90%), se desconoce realmente cuál es su implicación patogénica. Otros posibles mecanismos patogénicos son un incremento en la apoptosis de estas células, una expresión disminuida en la

| Citopenias                                                                                                                                                                                                    | Tipo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Leucopenia:</u></b><br><br><b>-50%</b><br>-Suele ser un <b>signo de inicio de la enfermedad</b><br>-Suele aparecer en <b>momentos de actividad</b> junto con: <b>exantema malar, Ac anti DNA +, ↓C.</b> | <b><u>Origen INMUNE→ posible patogenia :</u></b><br><br>-Anticuerpos citotóxicos ( antic. linfotóxicos en un 30-90%)<br>-Apoptosis<br>.....<br><b><u>Origen NO INMUNE:</u></b><br><br>-Toxicidad farmacológica: metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida<br><br>-Infecciones: Shigella, , tuberculosis, Hepatitis, Parvovirus B19, citomegalovirus |

Figura 45. Tipos de leucopenia en LES

superficie de las células implicadas de CD55 y CD59, lo que les hace más susceptibles de sufrir lisis mediada por complemento, y la potencial implicación de INF tipo I.

La **trombopenia**, definida como una cifra de plaquetas  $< 100.000 / \mu\text{l}$ , aparece en un 10-25% de los pacientes, aunque la trombopenia ( $< 50.000 / \mu\text{l}$ ) es menos frecuente (10%). Puede presentarse de forma aguda grave. Estos pacientes presentan con mayor frecuencia afectación sistémica, en particular renal o hematológica, valores más elevados en los índices de actividad y mayor mortalidad. Existe otra forma de manifestarse, que es crónica y guarda una relación menos estrecha con la actividad de la enfermedad. La trombopenia puede producirse por destrucción periférica, hipoproliferación o secuestro esplénico de las plaquetas. Determinados fármacos pueden causar trombopenia por destrucción periférica o por supresión de la MO, como azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato y otros fármacos no inmunosupresores como antiinflamatorios no esteroideos, estatinas, inhibidores de la bomba de protones y antibióticos. El principal mecanismo implicado en la trombopenia de origen inmune es la fagocitosis de plaquetas con Ac antiplaquetarios por parte de los macrófagos esplénicos, tal y como ocurre en PTI. En un 15% de los casos, el diagnóstico de PTI puede anteceder al de LES. En estos pacientes podemos encontrar, además, casos de trombopenia por PTT, que también se caracteriza por la

presencia de anemia hemolítica con esquistocitos y está causada por una disfunción de la proteasa del factor Von Willebrand ADAMTS-13. Otra posible causa de trombopenia es la presencia de Ac antifosfolípido o los casos inducidos por heparina debidos a la presencia de Ac frente al complejo formado por heparina y factor 4 plaquetario, que suele ocurrir a los 5-10 días después de haber comenzado el tratamiento con heparina. A diferencia de la AHA, no se ha demostrado la asociación con Ac anti- ds DNA.

| Citopenias                                                                                                                                                                                                            | Tipo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trombopenia</b><br><br>-Definida por cifras < 100.000 / µl (frec: 10-25%)<br>-Grave < 50.000 / µl → sobre todo < 20.000 / µl (frec : 10%) con mayor afectación sistémica ( renal y hematológica), mayor mortalidad | <b>Origen INMUNE→ fagocitosis de plaquetas con anticuerpos antiplaquetarios</b><br><br>-Púrpura Trombocitopénica Idiopática (PTI)<br>-Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT)<br><br>.....<br><b>Origen NO INMUNE:</b><br><br>-Fármacos que pueden producir destrucción periférica o supresión de la médula: ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina, AINEs, estatinas.. |

Figura 46. Tipos de trombocitopenia en LES

Las principales causas de **pancitopenia** serían: toxicidad medular por fármacos, las leucemias agudas, los síndromes mielodisplásicos, la infiltración tumoral, la fibrosis medular, la hemoglobinuria paroxística nocturna o determinadas infecciones. Menos frecuente son los casos de hemofagocitosis o síndrome de activación macrofágica. El síndrome hemofagocítico se caracteriza por la infiltración de histiocitos hemofago-

cíticos en MO y otros órganos como ganglios linfáticos, hígado y bazo. Los pacientes presentan generalmente fiebre, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, hipertransaminasemia y valores aumentados de triglicéridos y ferritina. Puede acompañarse de coagulopatía y afectación del SNC, y más raramente, daño pulmonar y cardíaco. Se debe sospechar siempre en un paciente con LES y citopenia febril. Puede ser una manifestación en pacientes con LES activo o consecuencia de un proceso infeccioso en pacientes inmunodeprimidos.

### **Manifestaciones renales**

La **nefropatía lúpica (NL)** es una entidad muy diversa que comprende desde anormalidades urinarias asintomáticas, como proteinuria leve, y alteraciones histológicas subclínicas hasta la insuficiencia renal terminal. La NL puede ser glomerular, tubulointersticial o vascular, a menudo en combinación. Aproximadamente, el 35% de pacientes con LES presenta manifestaciones de NL y esta entidad se manifiesta en > 60% de los pacientes durante los primeros diez años de la enfermedad. El pronóstico y tratamiento dependen, en gran medida, del tipo histológico y, por lo tanto, es importante obtener una biopsia renal antes de iniciar el tratamiento. La biopsia también mide actividad y cronicidad y, es útil también para determinar la existencia de microangiopatía trombótica, bien en el contexto de Ac antifosfolípidos o, más raramente, secundario a

PTT. Histológicamente, partiendo de la clasificación de la OMS en 1974, la categorización de la NL ha estado completamente basada en la patología glomerular. La clasificación más reciente, de la Sociedad Internacional de Nefrología (International Society of Nephrology -ISN)/Sociedad de Patología Renal (Renal Pathology Society- RPS) distingue seis clases de glomerulonefritis. Las clases III y IV, caracterizadas por una intensa infiltración de células inmunes, son las

| Tabla 1 – Revisión 2018 de la Clasificación de la Nefritis Lúpica según la <i>International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)</i> |                                                                                                                                                                      |                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Clase histológica                                                                                                                                       | Hallazgos histopatológicos                                                                                                                                           | Riesgo de ERCT |
| Clase I                                                                                                                                                 | Depósitos de complejos inmunes en el mesangio                                                                                                                        | Muy bajo       |
| Clase II                                                                                                                                                | Depósitos de complejos inmunes en el mesangio e hiper celularidad mesangial                                                                                          | Muy bajo       |
| Clase III (focal) y IV (difusa)                                                                                                                         | Hiper celularidad endo o extracapilar, depósitos de complejos inmunes subendoteliales<br>Focal < 50% de glomérulos afectados<br>Difusa > 50% de glomérulos afectados | 25%            |
| Clase V (mem-branosa)                                                                                                                                   | Engrosamiento de la MBG, presencia de espículas, depósitos de complejos inmunes subepiteliales                                                                       | < 10%          |
| ERCT: enfermedad renal crónica terminal; MBG: membrana basal glomerular.                                                                                |                                                                                                                                                                      |                |

Figura 47. Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, *et al.*



más graves y pueden conducir rápidamente a una enfermedad renal terminal. La clase V, que se caracteriza por proteinuria grave causada por el depósito de complejos inmunes, es más resistente a las terapias actuales, pero no causa enfermedad renal terminal tan rápidamente como las clases III/IV. Las clases I/II no se asocian con daño renal permanente y no reciben tratamiento específico, mientras que la clase VI representa una lesión permanente debida a la cicatrización (glomeruloesclerosis) e invariablemente conlleva la necesidad de diálisis o trasplante renal.

La **Nefritis lúpica tubulointersticial** es un hallazgo relativamente frecuente en la biopsia renal de pacientes con glomerulonefritis lúpica pero infrecuente como hallazgo único o predominante. La mayoría de los pocos casos descritos cursan con fracaso renal agudo, y muchos, recuperan función con corticoesteroides a dosis altas.

La **vasculitis renal** es infrecuente, pero se han descrito casos de glomerulonefritis necrotizante focal por vasculitis del capilar glomerular. La trombosis de la vena renal puede complicar cualquier tipo de nefropatía lúpica, especialmente si cursa con síndrome nefrótico, aunque con mayor frecuencia se presenta en la nefropatía membranosa. Algunos pacientes tienen alteraciones en la biopsia renal en ausencia de afectación clínica (nefritis silente). En la mayoría de los casos la lesión renal es una glomerulonefritis mesangial, pero

puede haber lesiones proliferativas. A pesar de que la **amiloidosis secundaria** es una complicación frecuente de las enfermedades reumáticas inflamatorias, su asociación con LES es muy rara; casi la mitad de los casos descritos aparecen en los 5 primeros años de enfermedad. Generalmente se presenta con proteinuria, con o sin síndrome nefrótico. Se plantea si los pacientes con lupus y poliartritis persistente, que muestran aumentos de reactantes de fase aguda (similares a los observados en la artritis reumatoide), tienen mayor riesgo de amiloidosis secundaria.

La **cistitis lúpica**, generalmente asociada con manifestaciones gastrointestinales, se caracteriza por una cistitis intersticial crónica que da lugar a una vejiga urinaria de pequeña capacidad y/o con las paredes engrosadas; puede complicarse con hidronefrosis bilateral por estenosis de la unión ureterovesical.

### **Manifestaciones neuropsiquiátricas**

La frecuencia de esta afectación es muy variable en la literatura (10-90%) y depende de lo que definamos como tal. En los criterios diagnósticos del Lupus del ACR se contemplan exclusivamente la presencia de convulsiones y psicosis, aunque en la versión inicial se incluían déficits neurológicos focales. Se han observado manifestaciones por afectación del SNC o SNP.

| <b>Table 1</b>                                     |                                                                                   |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Neuropsychiatric syndromes observed in SLE.</b> |                                                                                   |
| Central nervous system                             | Aseptic meningitis                                                                |
|                                                    | Cerebrovascular disease                                                           |
|                                                    | Demyelinating syndrome                                                            |
|                                                    | Headache (including migraine and benign intracranial hypertension)                |
|                                                    | Movement disorder (chorea)                                                        |
|                                                    | Myelopathy                                                                        |
|                                                    | Seizure disorders                                                                 |
|                                                    | Acute confusional state                                                           |
|                                                    | Anxiety disorder                                                                  |
|                                                    | Cognitive dysfunction                                                             |
|                                                    | Mood disorder                                                                     |
|                                                    | Psychosis                                                                         |
| Peripheral nervous system                          | Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barré syndrome) |
|                                                    | Autonomic disorder                                                                |
|                                                    | Simple/multiple mononeuritis                                                      |
|                                                    | Myasthenia gravis                                                                 |
|                                                    | Cranial neuropathy                                                                |
|                                                    | Plexopathy                                                                        |
|                                                    | Polyneuropathy                                                                    |

Figura 48. Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vélchez-Oya F *et al.*

La cefalea y la migraña son los síntomas neurológicos más frecuentes (10-40%). Las convulsiones (15-20%) suelen ser tempranas, aunque también aparecen en la etapa terminal. Los accidentes cerebrovasculares (5-15%) corresponden a infartos isquémicos o hemorrágicos y al igual que la mielitis transversa, los síndromes del tipo Guillain-Barré, la corea, y la migraña, se asocian con la positividad de los Ac antifosfolípido. Una polineuropatía sensitiva o mixta es la manifestación

más frecuente del SNP (10%); más rara es la mononeuritis múltiple o la polineuropatía motora en relación con vasculitis. Los pares craneales más frecuentemente afectados son los motores oculares y el nervio óptico, que se traducen en oftalmoplejías, ptosis, escotomas, alucinaciones visuales o ceguera central, y el trigémino, habitualmente respetando la rama motora. Es probable que la meningitis aséptica, a veces atribuida a ciertos fármacos (ibuprofeno, diclofenaco, azatioprina), tenga un origen vírico no demostrado. Los déficits cognitivos se observan en el 26-75% de los pacientes, dependiendo de los tests empleados y de la presencia o ausencia de otras manifestaciones neuropsiquiátricas. Se definen por déficit de memoria junto a dificultad de comprensión y en la capacidad de abstracción, afasia, apraxia, agnosia o cambios en la personalidad. Pueden tener una base orgánica o psicológica. Un grado máximo de los trastornos cognitivos es la demencia multiinfarto, en la que pueden tener un papel los Ac antifosfolípidos. Los síntomas psicóticos aislados son menos frecuentes (10%). Hay alteraciones psiquiátricas menores (trastornos de la personalidad, ansiedad, depresión, etc), que reflejan problemas de adaptación a la enfermedad, hasta en el 50% de los pacientes.

### **Manifestaciones gastrointestinales**

Estos síntomas en el LES tienen una prevalencia muy variable (15 -75%). Puede ser la presentación ini-

cial de la enfermedad en cuyo caso puede retrasar el diagnóstico. Se han descrito como factores de riesgo: fenómeno de Raynaud, hipocomplementemia y Ac frente al citoplasma de neutrófilos (ANCA). Puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano. El hígado también puede verse afectado; pero los síntomas más frecuentes son inespecíficos: náuseas, vómitos, anorexia y dolor abdominal.

| Órgano afectado                  | Manifestaciones gastrointestinales. Complicaciones & prevalencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cavidad orofaríngea</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Úlceras orales</b> ( 7-52%) <ul style="list-style-type: none"> <li>-Localización: mucosa bucal, el paladar duro y el borde bermellón</li> <li>- <b>Indoloras</b></li> <li>- Relacionada con actividad general pero no con Anticuerpos ni niveles de Complemento</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                       |
| <b>Esófago y estómago</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>RGE</b> (11-50%)</li> <li>✓ <b>Disfagia</b> ( 1-6%) por <b>dismotilidad</b> esofágica. Asociación con <b>Raynaud</b></li> <li>✓ <b>Gastritis y úlcera péptica</b>: AINEs, corticoides</li> <li>✓ <b>Anemia perniciosa</b>: raro</li> </ul>                                                                                                                                                                   |
| <b>Intestino delgado y colon</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Vasculitis mesentérica lúpica</b> (0,2-9,7%): perforación infarto y hemorragia</li> <li>✓ <b>Pseudoobstrucción intestinal</b> ( 2%)</li> <li>✓ <b>Gastroenteropatía perdedora de proteínas</b> (3-7%): edema periférico con fóvea, ascitis, derrame pleural y derrame pericárdico.</li> <li>✓ <b>Enfermedad Inflamatoria Intestinal</b> ( <b>Colitis Ulcerosa</b>: 0,4% ; <b>Crohn</b>: 0,3-0,7%)</li> </ul> |
| <b>Páncreas</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Pancreatitis</b>: 0,7-4%. Etiopatogenia: ¿vasculitis ?, Inmunocomplejos?.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Afectación hepática</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Hepatomegalia</b>: 39%</li> <li>✓ <b>Anomalías de la función hepática</b>: 25-50% . Medicamentos.</li> <li>✓ <b>Hepatitis lúpica</b>: 9,3% →Hipertransaminasemia.<br/>Se relaciona con: actividad de la enfermedad , anticuerpos P antirribosómicos</li> </ul>                                                                                                                                               |

Figura 49. Manifestaciones gastrointestinales en LES



## HORIZONTE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

El **diagnóstico del LES** sigue siendo clínico junto con las pruebas de laboratorio. Suele considerarse como posible diagnóstico en pacientes con síntomas heterogéneos y afectación multiorgánica. Los criterios de clasificación del LES son esenciales para el diagnóstico y manejo de esta enfermedad autoinmune. En el año 2019 se publica la última actualización realizada conjuntamente por las principales sociedades científicas internacionales, los criterios EULAR & ACR. Estos criterios son más sensibles y específicos que los criterios anteriores, incluyen la presencia de Ac antinucleares (ANA) a títulos  $\geq 1/80$  y otros criterios adicionales ponderados en dominios clínicos e inmunológicos. La puntuación total de un paciente debe ser de 10 ó más para clasificar el LES.

Hay que tener en cuenta que el objetivo de los criterios de clasificación es estandarizar la identificación de pacientes con características homogéneas de LES para su inclusión en estudios clínicos y epidemiológicos, permitiendo comparaciones consistentes de

1.- **Criterio de entrada:** ANA+ a título  $\geq 1/80$  realizado en células HEp2 o equivalente.

- Ausente → no clasificable como LES.
- Presente → aplicar los criterios adicionales.

| Criterios en categorías clínicas                                                             | Puntos |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>Constitucional</b>                                                                        |        |
| Fiebre                                                                                       | 2      |
| <b>Hematológicos</b>                                                                         |        |
| Leucopenia                                                                                   | 3      |
| Trombocitopenia                                                                              | 4      |
| Hemólisis autoinmune                                                                         | 4      |
| <b>Neuropsiquiátricos</b>                                                                    |        |
| Delirio                                                                                      | 2      |
| Psicosis                                                                                     | 3      |
| Convulsiones                                                                                 | 5      |
| <b>Mucocutáneos</b>                                                                          |        |
| Alopecia no cicatricial                                                                      | 2      |
| Úlceras orales                                                                               | 2      |
| Lupus cutáneo subagudo o discoide                                                            | 4      |
| Lupus cutáneo agudo                                                                          | 6      |
| <b>Serosos</b>                                                                               |        |
| Derrame pleural o pericárdico                                                                | 5      |
| Pericarditis aguda                                                                           | 6      |
| <b>Musculoesqueléticos</b>                                                                   |        |
| Afectación articular*                                                                        | 6      |
| <b>Renales</b>                                                                               |        |
| Proteinuria > 500 mg/24 h                                                                    | 4      |
| Biopsia renal con nefritis lúpica clase II o V                                               | 8      |
| Biopsia renal con nefritis lúpica clase III o IV                                             | 10     |
| Criterios en categorías inmunológicas                                                        | Puntos |
| <b>Anticuerpos antifosfolípido</b>                                                           |        |
| Anticuerpos anti-cardiolipina o<br>Anticuerpos anti- $\beta$ 2GP1 o<br>Anticoagulante lúpico | 2      |
| <b>Complemento</b>                                                                           |        |
| C3 bajo o C4 bajo                                                                            | 3      |
| C3 bajo y C4 bajo                                                                            | 4      |
| <b>Anticuerpos específicos de LES</b>                                                        |        |
| Anticuerpos anti-dsDNA o<br>Anticuerpos anti-Smith                                           | 6      |

2.- **Criterios adicionales:**

- No contabilizar como criterio si hay otra explicación más probable que LES
- Es suficiente con cumplir un criterio en una ocasión
- Los criterios no necesitan cumplirse simultáneamente
- En cada categoría solo se cuenta el criterio con la puntuación más alta
- **Para cumplir los criterios de clasificación de LES se requiere  $\geq 1$  criterio clínico y  $\geq 10$  puntos**

\* Sinovitis (inflamación o derrame) de  $\geq 2$  articulaciones o artralgias en  $\geq 2$  articulaciones con rigidez matutina > 30 min.

Figura 50. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, *et al.*



resultados y respuestas a tratamientos. Los criterios de clasificación no son criterios diagnósticos; su función principal es asegurar que los pacientes incluidos en investigaciones tengan manifestaciones clínicas e inmunológicas representativas de LES, minimizando la ambigüedad diagnóstica y excluyendo enfermedades que pueden simular lupus. En la práctica clínica, estos criterios pueden ayudar a orientar la evaluación, pero la decisión diagnóstica final debe basarse en el juicio clínico, ya que algunos pacientes pueden no cumplir los criterios y aun así tener LES, o cumplirlos y no tener la enfermedad.

El **objetivo terapéutico** también se ha redefinido en los últimos años y queda muy bien reflejado en las últimas recomendaciones del manejo del LES publicadas tanto por el grupo EULAR en el año 2023, como por el grupo ACR en el 2025. Ambas guías resaltan la importancia del inicio temprano del tratamiento con el

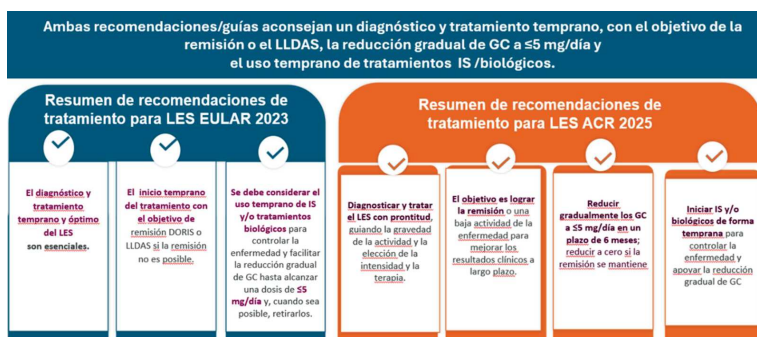


Figura 51. Resumen de recomendaciones de tratamiento para LES

objetivo de conseguir remisión (DORIS) o baja actividad de la enfermedad (LLDAS) si la remisión no es posible, considerar el uso temprano de inmunosupresores y/o tratamientos biológicos para controlar la enfermedad y facilitar la reducción gradual de glucocorticoides hasta alcanzar una dosis de  $\leq 5$  mg/día y, cuando sea posible, retirarlos.

Por otro lado, cada vez se impone con más fuerza el enfoque **“Treat to Target”** (tratar para alcanzar objetivos) en el manejo del LES, que implica definir un objetivo terapéutico claro y medible, y ajustar el tratamiento de manera sistemática para alcanzar y mantener ese objetivo. Este enfoque requiere evaluaciones periódicas de la actividad de la enfermedad mediante

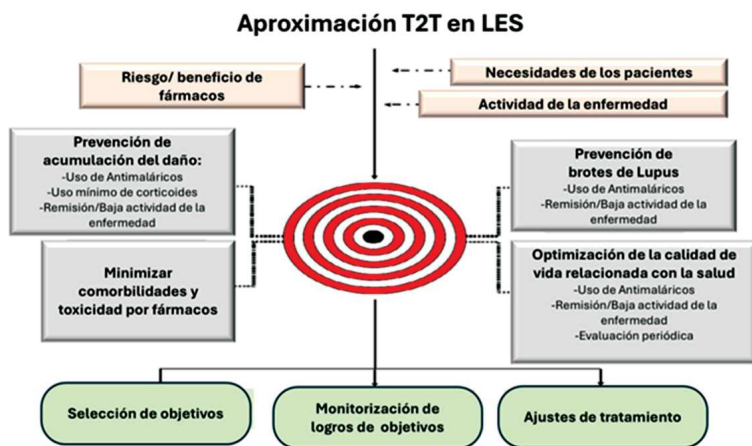


Figura 52. Tratar para alcanzar objetivos en LES

instrumentos validados (por ejemplo, SLEDAI, BILAG, PGA) y modificaciones del tratamiento si el objetivo no se logra, priorizando la reducción de actividad clínica, prevención del daño irreversible y minimización de efectos adversos, especialmente por glucocorticoides.

## Tratamiento del LES

Las **intervenciones NO farmacológicas**, como la protección solar, el abandono del hábito tabáquico, una dieta sana y equilibrada, el ejercicio regular y las medidas para promover la salud ósea, también son muy importantes para mejorar los resultados a largo plazo.

El **tratamiento farmacológico del LES** ha evolucionado con los años; las intervenciones terapéuticas deben estar dirigidas por: las características del paciente, el tipo y la gravedad de la afectación de los órganos, el daño relacionado con el tratamiento, las comorbilidades, y las preferencias de los pacientes. El uso de fármacos clásicos junto con los de última generación, como las terapias biológicas, han mejorado de forma crítica tanto el pronóstico de esta enfermedad como la calidad de vida de estos pacientes.

La mayoría de los brotes de la enfermedad se tratan inicialmente con **dosis variables de corticosteroides**. Sin embargo, estos no tienen una eficacia uniforme y

presentan efectos secundarios dependientes del tiempo y la dosis que aumentan la morbilidad y la mortalidad como: aumento de peso, diabetes, enfermedades cardiovasculares, infecciones, osteoporosis y cataratas. En consecuencia, una de las principales estrategias para el desarrollo de nuevos fármacos ha sido encontrar terapias que puedan disminuir o incluso eliminar el uso de corticosteroides.

La **hidroxicloroquina (HCQ)**, un antipalúdico que interfiere con la señalización TLR endosómica, es la piedra angular del tratamiento modificador de la enfermedad del LES y se ha consensuado utilizarlo universalmente a menos que haya contraindicaciones para ello. La HCQ reduce la actividad de la enfermedad, previene los brotes y la exposición a corticosteroides, y se ha demostrado que disminuye la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad. Generalmente se tolera bien, pero puede provocar toxicidad retiniana después de un uso prolongado especialmente en pacientes con mayor riesgo (enfermedad renal, enfermedad macular preexistente o uso de tamoxifeno). Habría alternativas como la cloroquina (mayor afectación retiniana) o la quinacrina (en pacientes con manifestaciones cutáneas y retinopatía inducida por HCQ). Sin embargo, la HCQ no suele ser suficiente y se necesitan inmunosupresores adicionales, como metotrexato o azatioprina, para controlar la enfermedad.

El **metotrexato** es un antagonista del folato que inhibe la síntesis de DNA en las células inmunes. Inhibe de forma competitiva la enzima dihidrofolato reductasa, lo que impide la conversión de dihidrofolato a tetrahidrofolato que es esencial para la síntesis de purinas y timidilato, componentes fundamentales para la síntesis y reparación del DNA y la replicación celular. En enfermedades autoinmunes e inflamatorias, como el LES y la artritis reumatoide, el efecto antiinflamatorio del metotrexato es multifactorial y aún no se entiende completamente. Se ha descrito que promueve la liberación de adenosina, inhibe la vía JAK/STAT y modula la translocación de NF- $\kappa$ B, lo que contribuye a la reducción de la inflamación y la actividad inmunológica. Se usa comúnmente para las manifestaciones de la piel y las articulaciones, pero puede inducir toxicidad hepática y sobre la MO. Está contraindicado en el embarazo.

La **azatioprina**, un análogo de purina que interfiere con la síntesis de nucleótidos y la proliferación de linfocitos. Su mecanismo de acción se basa en su conversión a 6-mercaptopurina, que posteriormente se transforma en nucleótidos de tioguanina (6-TGN). Estos metabolitos se incorporan al DNA y RNA de células en proliferación, inhibiendo la síntesis de purinas y, por tanto, la replicación celular, lo que resulta en inmunosupresión y citotoxicidad selectiva sobre linfocitos T y B activados. Es eficaz en diversas manifestaciones, incluyendo artritis, enfermedad de la piel y

serositis, y su uso es posible durante el embarazo (junto con HCQ). Sin embargo, también puede causar toxicidad hepática y sobre la médula ósea (especialmente en pacientes con deficiencia de la enzima tiopurina metiltransferasa) y, podría aumentar el riesgo de neoplasias malignas hematológicas tras un uso prolongado.

Todos estos medicamentos suelen controlar y prevenir los brotes, pero generalmente no logran la remisión completa ni eliminan totalmente la necesidad de corticosteroides. También son menos eficaces para manifestaciones graves, como enfermedad renal y del SNC.

\* \* \*

La **ciclofosfamida**, inhibidor mitótico, es otro fármaco bien establecido para el LES, fundamentalmente como terapia de inducción. Tras su administración como profármaco, es activada en el hígado por el sistema de citocromo P450 a través de una reacción de 4-hidroxilación. Esto genera metabolitos activos, principalmente 4-hidroxiciclofosfamida y aldofosfamida, que se convierten en mostaza de fosforamida, el agente responsable de la actividad citotóxica. Además, induce alquilación y entrecruzamiento del DNA lo que interfiere con la replicación y transcripción celular, provocando apoptosis en células de rápida proliferación, incluidas células inmunes y tumorales. Por otra parte, la ciclofosfamida tiene efectos inmunosupreso-

res, ya que su acción sobre linfocitos T y B reduce la respuesta inmunitaria humoral y celular. En dosis bajas, puede suprimir selectivamente linfocitos Treg, mientras que en dosis altas produce una inmunosupresión más amplia. Los ensayos realizados en las décadas de 1970 y 1980 demostraron que la NL responde mejor a una combinación de corticosteroides a dosis altas y ciclofosfamida que a los corticosteroides en monoterapia. Esta estrategia demostró ralentizar la progresión de la NL a la enfermedad renal terminal. Sin embargo, la ciclofosfamida no eliminó la necesidad de hemodiálisis y se observó que tenía efectos secundarios tóxicos para la vejiga y la MO, además de provocar infecciones graves e insuficiencia ovárica prematura en pacientes con LES.

El **micofenolato de mofetilo (MMF)** se comienza a utilizar en el LES en la década de los 2000. Tras su administración oral, se hidroliza a ácido micofenólico (MPA), su metabolito activo. MPA es un inhibidor selectivo y no competitivo de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) tipos I y II, lo que bloquea la vía de síntesis de novo de nucleótidos de guanosina y, por tanto, la síntesis de DNA en linfocitos T y B. Esto resulta en un efecto citostático reversible sobre linfocitos, inhibiendo su proliferación y la producción de Ac, sin afectar significativamente a otras células que pueden utilizar la vía de rescate de purinas. Los ensayos clínicos con MMF demostraron que este fármaco es más seguro que la ciclofosfamida y

ofrece resultados renales no inferiores. El MMF rara vez causa toxicidad en la MO y el hígado, pero se asocia con efectos secundarios gastrointestinales. Tanto la ciclofosfamida como el MMF, están contraindicados en el embarazo. Actualmente se utiliza como terapia de inducción y mantenimiento cuando existe NL activa (clases III, IV y V). También puede emplearse en manifestaciones extrarrenales graves o refractarias, como enfermedad cutánea, hematológica o serositis, cuando la actividad es moderada-severa y no responde a glucocorticoides o antimaláricos, o cuando se requiere un ahorrador de esteroides.

La **leflunomida** también se ha utilizado en el LES principalmente como inmunosupresor en manifestaciones extrarrenales leves-moderadas, como la artritis, y en nefritis lúpica refractaria o cuando hay contraindicación o intolerancia a fármacos de primera línea como MMF o ciclofosfamida. Su administración produce una inhibición de la enzima dihidroorotato deshidrogenasa, lo que bloquea la síntesis de novo de pirimidinas y reduce la proliferación de linfocitos T y B. Además, su metabolito activo (A771726) inhibe la activación de tirosina quinasas, lo que disminuye la señalización celular y la producción de auto Ac. La leflunomida también promueve el desarrollo de células Treg (CD4+FoxP3+) e inhibe la expansión de células T patogénicas productoras de IL-17, contribuyendo a la modulación inmunológica y reducción de la inflamación en el LES. En estudios controlados, la leflunomida



ha mostrado eficacia similar a ciclofosfamida en la inducción de remisión de NL con tasas de remisión completa y parcial comparables y, mejoría significativa tanto en parámetros clínicos como de laboratorio (proteinuria, SLEDAI, complemento, Ac anti dsDNA). También, ha demostrado superioridad frente a placebo en lupus extrarrenal leve-moderado. El perfil de seguridad de leflunomida es favorable en comparación con ciclofosfamida, con menor incidencia de efectos adversos graves como hepatotoxicidad, alopecia, leucopenia e infecciones, aunque pueden presentarse elevaciones transitorias de transaminasas, hipertensión, diarrea y rash. También está contraindicado en el embarazo.

La eficacia incompleta, así como los problemas de seguridad asociados a estos fármacos inmunosupresores clásicos de amplio espectro, han llevado al desarrollo de inmunoterapias dirigidas. La inhibición de la cascada inflamatoria en diversos niveles puede interrumpir el circuito reverberante asociado a la cronicidad y restaurar el equilibrio del sistema inmunológico. Algunas terapias ya en uso como rituximab (sin indicación en ficha técnica para LES, pero útil en ciertas dominios y casos refractarios), belimumab (indicado para LES activo y NL), anifrolumab (indicado para LES activo) o voclosporina (indicado para NL tipo III, IV y V o formas mixtas) son un ejemplo de ello; pero hay otras terapias en desarrollo muy prometedoras.



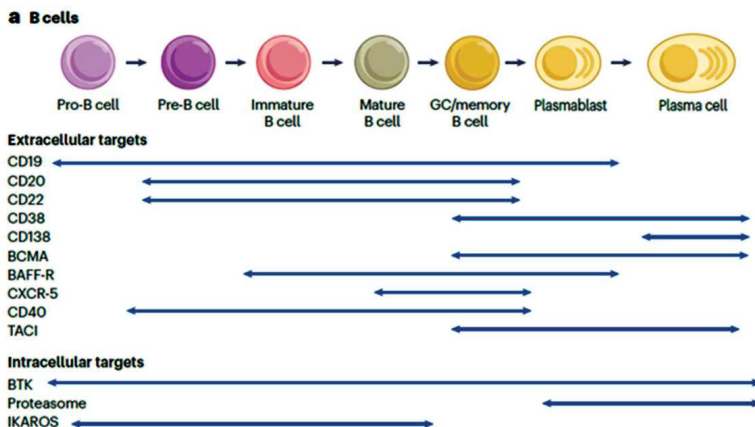


Figura 54. Scherlinger, M., Kolios, A.G.A., Kyttaris, V.C. *et al.*

El primer biológico con este objetivo fue el **rituximab**, un Ac monoclonal quimérico (ratón/ humano) anti-CD20. Su mecanismo de acción consiste en destruir las células B que expresan CD20 principalmente a través de la citotoxicidad celular dependiente del complemento, pero también a través de la citotoxicidad celular dependiente de Ac. El rituximab se ha estudiado en el LES en dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA): uno en LES moderado a grave no renal (EXPLORER) y uno en NL (LUNAR). Ninguno demostró la eficacia de rituximab, incluso después de una reanálisis utilizando nuevos criterios de valoración como el índice de respuesta al LES (SRI-4) o el estado

de baja actividad de la enfermedad (LLDAS), pero hubo datos que indican que podría ser útil en algunos pacientes con citopenias o NL refractaria. La falta de eficacia clínica completa de rituximab podría deberse a una depleción incompleta de células B, especialmente en tejidos como los ganglios linfáticos. A pesar de estos resultados las últimas guías internacionales de manejo del LES (EULAR 2023 & ACR 2025) lo recomiendan en ciertos dominios como lupus cutáneo (no ampollosa), trombocitopenia, anemia hemolítica, mielitis transversa, afectación cardíaca o vasculitis, así como en NL refractaria.

Las terapias anti-CD20 más recientes, **ocrelizumab** y **obinutuzumab**, son Ac monoclonales humanizados con una función de citotoxicidad celular dependiente de Ac mejorada. Dos ensayos clínicos que estudiaban ocrelizumab finalizaron prematuramente. Un ECA que evaluaba ocrelizumab en LES se interrumpió debido a una falta de eficacia mientras que el ensayo que evaluaba ocrelizumab en pacientes con NL se suspendió debido a un mayor riesgo de infección grave. Sin embargo, los resultados de este último estudio indicaron que los pacientes que recibieron terapia de inducción con ciclofosfamida tuvieron una mejor respuesta a ocrelizumab que aquellos que recibieron MMF. En cuanto a obinutuzumab, el ensayo de fase III confirmó los resultados positivos, previamente observados en un EC fase II, con un aumento significativo en la respuesta renal completa en la semana 76 (46,4 % frente a

33,1%,  $p = 0,02$ ). Estos resultados confirman la importancia de la focalización de células B en el LES.

Una limitación importante de las estrategias dirigidas al CD20 para el LES es que el CD20 se expresa en niveles bajos en los plasmoblastos derivados de células B que secretan la mayor parte de los auto Ac patógenos durante los brotes de LES. Esta limitación ha impulsado la consideración de dianas alternativas para los linfocitos B.

El Ac monoclonal CD19, **inebilizumab**, podría ser prometedor debido a su uso en enfermedades relacionadas con IgG4 y esclerosis múltiple, pero aún no se ha probado en el LES.

El CD22 (Siglec-2) es otro Ag de linfocitos B expresado por linfocitos B inmaduros y maduros. Sin embargo, CD22 se pierde tras la maduración del centro germinal, lo que podría explicar su ausencia en los plasmoblastos y células plasmáticas de linfocitos B productores de anticuerpos de alta afinidad, y el hecho de que el Ac monoclonal **epratuzumab**, dirigido contra CD22, no haya demostrado eficacia en el LES.

El **sistema BAFF** (también conocido como BLyS) tiene un papel relevante en el sistema inmune innato y adquirido. Es un conjunto de moléculas que incluye dos ligandos (BAFF y APRIL) y tres receptores principales en linfocitos B: BAFF-R, TACI y BCMA. Es secretada por células mieloides, células dendríticas u

otras células presentadoras de antígenos, y muchos otros tipos celulares, que promueve la supervivencia de linfocitos B, plasmoblastos y células plasmáticas de larga duración. El receptor BAFF (BAFF-R), se regula positivamente en estos linfocitos B productores de auto Ac, lo que posiciona al eje BAFF/BAFF-R como un factor clave en brotes de lupus y autoinmunidad persistente.

**Belimumab** es un Ac monoclonal humano de IgG1l que bloquea la unión de BLyS soluble, a sus receptores en las células B. No se une a las células B directamente, pero mediante su unión a BLyS inhibe la supervivencia de las células B, incluyendo células B autorreactivas, y reduce la diferenciación de células B a células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas. Está indicado como tratamiento adyuvante en pacientes a partir de 5 años con LES activo, con auto Ac positivos, con un alto grado de actividad de la enfermedad (p.ej. anti ds DNA positivo y bajo nivel de complemento) a pesar del tratamiento estándar. También está indicado en combinación con terapias inmunosupresoras de base para el tratamiento de pacientes adultos con NL activa. Se ha evaluado en LES no renal en dos estudios de fase III que incluyeron un total de 1684 pacientes. Se demostró una mejoría en los títulos de auto Ac y en las manifestaciones relacionadas con la enfermedad mucocutánea, articular y vascular. Estos resultados llevaron a belimumab a ser el primer fármaco aprobado para el LES en más de 50 años. Posteriormente en el

ensayo BLISS, en pacientes con NL, belimumab en combinación con terapia estándar, demostró superioridad frente a placebo, aumentando la respuesta renal completa a los dos años. En cuanto a seguridad presenta un perfil favorable, con tasas de eventos adversos graves, infecciones y suspensión por efectos adversos similares a placebo, y sin aumento de mortalidad ni de neoplasias en estudios a largo plazo (hasta 13 años). Los efectos adversos más frecuentes incluyen infecciones leves, reacciones en el punto de inyección y síntomas gastrointestinales, sin evidencia de inmunogenicidad relevante. Las recomendaciones ACR 2025 sobre el manejo del LES posicionan a este fármaco biológico como una opción para múltiples dominios y manifestaciones clínicas: cutáneo, musculoesquelético, serositis, trombopenia, vasculitis y renal (generalmente combinado con terapia estándar). Además, a medida que los niveles de BAFF aumentan después del agotamiento de células B, un estudio de fase III ha evaluado la relevancia de usar belimumab después del tratamiento con rituximab en el LES. Sin embargo, no hubo una mejoría estadísticamente significativa en la respuesta clínica (control de la enfermedad en la semana 52), pero sí una mayor disminución en los anticuerpos anti-ds DNA. Además, hay datos que apoyan el uso de belimumab durante el embarazo con buenos resultados.

**El receptor del factor activador de células B (BAFF-R)** es otro objetivo potencial. BAFF-R se expresa en

células B de memoria y plasmoblastos, y se regula positivamente en células B autorreactivas.

El anticuerpo **ianalumab** contra BAFF-R inhibe la función de dicho receptor y reduce las células B. En un EC de fase II para LES no renal, se comprobó que ianalumab es eficaz según la puntuación ISR-4 y que permite reducir de forma sostenida la dosis de corticosteroides. Actualmente, existen dos estudios de fase III en curso para validar estos resultados (NCT05639114 y NCT05624749).

El **telitacicept** también actúa sobre la vía de señalización BAFF. Es una proteína de fusión compuesta por el receptor TACI (modulador del activador transmembrana de calcio) y el receptor del ligando de ciclofilina (TNFRSF13B), que reconoce tanto BAFF como un ligando inductor de proliferación (APRIL). El telitacicept demostró eficacia en pacientes con LES no renal en un estudio de fase IIb y actualmente se está evaluando en un estudio de fase III (NCT05306574).

### **Disminución de células plasmáticas**

Las células plasmáticas representan los pasos finales de la diferenciación de las células B en células secretoras de Ac. Algunos plasmoblastos productores de auto Ac pueden evolucionar a células plasmáticas de larga duración que residen en la MO. Estas células plasmáticas son un factor clave en la autoinmunidad



a largo plazo y pueden causar recaídas de los síntomas después de la terapia de depleción de células B. Las células plasmáticas expresan una amplia gama de antígenos: algunos de los cuales son específicos de las células plasmáticas (como CD138 o la proteína de maduración de células B [BCMA, también conocida como TNFRSF17]), mientras que otros también están presentes en otras células inmunitarias.

**Daratumumab** es un Ac monoclonal dirigido a CD38 desarrollado inicialmente para el mieloma múltiple que agota las células CD38+ y ha mostrado resultados prometedores en pacientes con LES y NL.

Otros Ac monoclonales dirigidos contra CD38 también se encuentran en la línea de descubrimiento de fármacos para el LES, incluyendo **mezagitamab** (fase Ib completada y fase II en curso, NCT03724916) y **felzartamab** (fase I en curso, NCT05140824)

## FcRn

La isoforma neonatal del receptor Fc (FcRn) promueve el reciclaje de las inmunoglobulinas circulantes, prolongando así considerablemente su vida media. **Nipocalimab**, es un Ac monoclonal IgG1 que inhibe selectivamente el FcRn, reduciendo los Ac totales y autorreactivos de manera dependiente de la dosis, lo que se acompaña de una mejoría clínica en pacientes con

enfermedad de Sjögren. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo fase II en LES (NCT04882878).

### **Células dendríticas plasmocitoides**

El papel bien documentado del IFN-I en el LES ha impulsado el desarrollo de terapias dirigidas a las CDp, que son su fuente principal.

**Litifilimab** es un prometedor Ac monoclonal IgG1 citotóxico que reconoce el antígeno II de células dendríticas sanguíneas (BDCA), marcador específico de CDp, también conocido como CLEC4C. Litifilimab fue clínicamente eficaz en pacientes con lupus cutáneo y LES en dos EC de fase II, pero menos eficaz para manifestaciones articulares.

**Daxdilimab** es un Ac monoclonal dirigido al transcrito tipo inmunoglobulina similar a la proteína celular específica de la superficie de CDp (ILT7, también conocido como LILRA4) que también disminuyen estas células. Daxdilimab no alcanzó el criterio principal de valoración de eficacia en un ensayo de fase II sobre LES no renal (NCT04925934), pero otro estudio sobre NL está actualmente en curso (NCT05540665).

### **Anticuerpos dirigidos a la coestimulación**

La activación de las células T tras la presentación de Ag requiere coestimulación, que se proporciona mediante la interacción de los ligandos de la superficie

celular con receptores cognados en la superficie celular de las células T y las células presentadoras de Ag. El eje CD40/CD40L es el más prometedor y avanzado en su desarrollo, pero actualmente se están desarrollando otras vías.

**Eje CD40/CD40L.** El CD40 y su ligando CD40L participan en la diferenciación folicular y extrafolicular de células B que reconocen auto Ag en plasmoblastos y células plasmáticas, y promueven la producción de IFN-I por parte de las CDp. El EC del primer Ac anti CD40L tuvo que suspenderse porque los pacientes en el grupo de intervención experimentaron trombosis arteriales debido a la unión del Ac monoclonal a plaquetas activadas que expresaban CD40L. Sin embargo, estos hallazgos impulsaron el desarrollo de nuevos fármacos anti-CD40L. Estos fármacos incluyen **dapirolizumab pegol** (un Fab anti-CD40L pegilado) y **dzodalibep** (una proteína de fusión sin anticuerpo que se une a CD40, pero carece de la región Fc). El dapirolizumab ha sido estudiado en LES; aunque el EC de fase II no logró su objetivo de eficacia, el estudio de fase III mostró resultados positivos. Por el contrario, el bloqueo de CD40 utilizando un Ac monoclonal como **BI655064** mostró resultados decepcionantes cuando se probó para NL y su desarrollo se detuvo. Actualmente se está estudiando otro Ac monoclonal anti-CD40 (**iscalimab**) en ensayos en pacientes con LES y nefritis lúpica (NCT03656562 y NCT03610516).

**Otras moléculas coestimulantes.** La principal vía coestimulante implica el receptor CD28 (expresado por los linfocitos T) y sus ligandos CD80 y CD86 (expresados por las células presentadoras de Ag). La coestimulación puede inhibirse directamente bloqueando la unión del CD28 a su ligando CTLA4 mediante la molécula competitiva CTLA4-Ig, conocida como **abatacept**, o indirectamente mediante la activación de moléculas coinhibidoras como PD1 o el atenuador de linfocitos B y T (BTLA). Sin embargo, este enfoque prometedor aún no se ha confirmado, ya que abatacept no demostró eficacia clínica en un ensayo de fase II. No obstante, un agonista de BTLA, primero en su clase (mAb LY3361237), se encuentra actualmente en fase II para el LES y se esperan resultados muy pronto (NCT05123586). **Acazicolcept**, una proteína de fusión entre un dominio Fc y una variante de ICOSL diseñada, capaz de inhibir tanto CD28 como el coestimulador inducible de linfocitos T (ICOS), se encuentra actualmente en fase II de pruebas para el LES (NCT04835441). Tras un exitoso ensayo de fase II, **rigerimod (o lupuzor)**, una ribonucleoproteína nuclear pequeña 70U1 que se une al complejo mayor de histocompatibilidad de clase II e inhibe la activación de linfocitos B y T, no ha alcanzado su objetivo principal en un ensayo de fase III (NCT02504645), por lo que se está preparando otro EC en esta fase.

## IFN-I

La firma de IFN-I está presente en el 50-90% de los pacientes con LES y contribuye a múltiples efectos desreguladores en las células inmunitarias innatas y adaptativas. La familia de proteínas IFN-I abarca 13 especies de IFN-  $\alpha$ , así como IFN- $\beta$ , IFN- $\kappa$ , IFN- $\omega$  e IFN- $\epsilon$ , todas las cuales pueden unirse y activar el receptor de IFN alfa (IFNAR).

Varios Ac monoclonales dirigidos al IFN- $\alpha$ , incluyendo **rontalizumab** y **sifalimumab**, no han demostrado eficacia en el LES. Este fracaso podría indicar que no se logra inhibir adecuadamente todos estos subtipos (principalmente redundantes) de IFN- $\alpha$ .

**Anifrolumab** es un Ac monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G1 kappa (IgG1 $\kappa$ ) producido en células de mieloma de ratón (NS0) mediante tecnología de ADN recombinante, que se dirige al receptor IFNAR (compartido por todos los IFN-I); se evaluó en LES en dos ensayos de fase III (TULIP-1 y TULIP-2) donde el 30% de los pacientes alcanzaron LLDAS en el grupo de anfrolumab en comparación con el 19,6% en el grupo placebo ( $P = 0,0011$ ). Está indicado en el tratamiento de LES con auto Ac positivos, activo de moderado a grave en pacientes adultos, en combinación con el tratamiento estándar. Actualmente se está realizando un ensayo en pacientes con nefritis lúpica (NCT05138133). Las guías ACR 2025 sobre el manejo

del LES, lo han posicionado como una alternativa terapéutica en diversos dominios del LES: mucocutáneo, musculoesquelético, serositis y vasculitis. Unos de los potenciales efectos secundarios del bloqueo de IFN-I es el mayor riesgo de infecciones virales o reactivación, como varicela-zóster o influenza, que pueden prevenirse con valaciclovir o vacunación.

### IL-23 e IL-17

La citocina IL-23 es un participante temprano en la polarización de células T CD4<sup>+</sup> vírgenes a células T con el fenotipo patogénico Th17. Las células Th17 participan en la progresión de la enfermedad LES y la inflamación de órganos al producir IL17, que atrae a otras células inmunes. La IL23 ha sido el objetivo en ensayos de LES con **ustekinumab**, un Ac monoclonal que inhibe la polarización de Th17 al neutralizar p40, la subunidad común de IL12 e IL23. Aunque el ensayo de fase II de ustekinumab mostró resultados prometedores en LES, estos resultados no se replicaron en el ensayo de fase III subsiguiente. **Guselkumab** es otro Ac monoclonal contra IL 23 que actualmente se está probando en pacientes con NL (NCT04376827). El Ac monoclonal, **secukinumab**, que neutraliza la IL17A producida por las células Th17, se ha estudiado en un ensayo de fase III que se interrumpió prematuramente tras un análisis de futilidad (NCT04181762).

## Inhibidores de JAK

La vía JAK-STAT es activada por varias citocinas clave en el LES, como IFN-I e IL-10 (que se comunican a través de JAK1 y TYK2), e IL-12 e IL-23 (que se comunican a través de JAK2 y TYK2). La señalización JAK-STAT es importante en la regulación de las vías del interferón en las células T y la producción de auto Ac en las células B y, se afectada por los polimorfismos STAT4, los cuales se han vinculado a la susceptibilidad al LES. Estos hallazgos, combinados con el potencial efecto de los inhibidores de JAK para dirigirse a las acciones de múltiples citocinas simultáneamente, han llevado a los investigadores a estudiar el impacto terapéutico de este mecanismo de acción en el LES.

En un EC fase I con 30 pacientes con LES, **tofacitinib** (inhibidor Jak1/Jak 3) redujo la firma de IFN-I y, los granulocitos de baja densidad y NETs.

Asimismo, **baricitinib** (inhibidor JAK1/JAK2) mostró resultados prometedores en fase II, donde 314 pacientes con LES recibieron baricitinib o placebo para tratar afecciones cutáneas o articulares. Baricitinib a 4 mg redujo la actividad de la enfermedad del lupus (en piel y las articulaciones) según el índice de actividad de la enfermedad del LES (SLEDAI-2K), así como los niveles de anti-ds DNA y los niveles de citocinas proinflamatorias en la semana 24. Sin embargo, los EC

fase III, SLE-BRAVE1 y SLE-BRAVE2, con baricitinib 4 mg mostraron resultados inconsistentes.

Otro EC aleatorizado fase II, doble ciego, comparó el inhibidor de JAK1, **filgotinib** (n=5), con el inhibidor de SYK, **lanraplenib**, en pacientes con nefropatía membranosa lúpica. El tratamiento con filgotinib a 200 mg durante 16 semanas redujo la excreción de proteínas en orina de 24 h, mientras que lanraplenib no tuvo ese efecto. El tamaño muestral limita la solidez de estos resultados.

En un EC aleatorizado fase II de 48 semanas, se evaluaron la eficacia y seguridad de **upadacitinib** (un inhibidor de JAK1) y **elsubrutinib** (un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton) como monoterapias y en dos regímenes de combinación (upadacitinib a 15 mg o 30 mg una vez /día más elsubrutinib 60 mg/día) en pacientes con LES activo de moderado a grave. Por falta de eficacia, se suspendieron los grupos de monoterapia con elsubrutinib y combinación baja de upadacitinib 15 mg más elsubrutinib. El criterio de valoración principal se cumplió en los grupos de monoterapia con upadacitinib y de combinación a dosis alta. Un ensayo clínico de fase III con upadacitinib está actualmente en curso (NCT05843643).

La FDA recomendó precaución con los inhibidores de JAK por el mayor riesgo de tromboembolia, enfermedad cardiovascular y cáncer observado en pacientes con artritis reumatoide que recibieron altas dosis



de tofacitinib en el ensayo ORAL-SURVEILLANCE. Alrededor de un tercio de los pacientes con LES presentan Ac antifosfolípidos, lo que eleva el riesgo tromboembólico y cardiovascular; por ello, este mecanismo de acción debe desarrollarse con especial precaución. Además, un mayor riesgo de infecciones virales, incluida la reactivación de virus latentes como la varicela-zóster, puede justificar medidas de gestión de riesgo, como la vacunación contra el zóster. La inhibición selectiva de la tirosina quinasa TYK2 de la familia JAK es otra forma de bloquear la señalización de múltiples citocinas clave en el LES.

**Deucravacitinib**, un inhibidor selectivo no alostérico de TYK2, se ha probado recientemente en un ECA de fase II, doble ciego, controlado con placebo y de determinación de dosis, realizado con 363 pacientes con LES activo. Deucravacitinib demostró respuestas SRI-4 más altas en comparación con placebo (58% versus 34%) a las 32 semanas, pero también se relacionó con tasas más altas de infecciones y eventos cutáneos (como erupción cutánea o acné). Dos ensayos de fase III que utilizan la dosis de 3 mg dos veces al día están actualmente en curso (NCT05620407 y NCT05617677).

## **Inhibidores de mTOR**

La sobreactivación de la vía de la diana mamífera de la rapamicina (mTOR) conduce o contribuye a la

supresión de las células Tregs, la promoción de células T efectoras autorreactivas, la supervivencia y diferenciación de células B autorreactivas a células productoras de Ac, un estado hipermetabólico en las células inmunes y la sobreproducción de interferones por parte de los monocitos, todo lo cual resulta en una mayor respuesta autoinmune.

Dos revisiones sistemáticas concluyeron que el tratamiento con el inhibidor de mTOR, rapamicina (**sirolimus**), se asocia con puntuaciones más bajas en la escala SLEDAI-2K y menores requerimientos de prednisona, así como con mayores tasas de remisión en pacientes con LES activo y nefritis lúpica. Estos resultados abren la posibilidad de combinar inhibidores de mTOR con estrategias inmunosupresoras como una forma de mejorar su eficacia terapéutica y reducir los efectos secundarios.

### **Inhibidores de la fosfatasa**

La calcineurina es una fosfatasa dependiente de calciocalmodulina que participa integralmente en las vías de señalización intracelular que median la activación de los linfocitos T. La señalización aberrante del receptor de célula T (TCR) en el LES provoca aumentos del calcio intracelular que activan la calcineurina, lo que a su vez contribuye a la patogénesis del LES a través de vías dependientes de los linfocitos T.

Los inhibidores de la calcineurina, como la **ciclosporina y el tacrolimus**, se han utilizado en el LES durante décadas y podrían ser especialmente prometedores en el tratamiento de la NL, ya que no solo suprimen la activación de los linfocitos T, sino que también estabilizan el citoesqueleto de los podocitos. Varios estudios de fase III-IV han explorado la eficacia del tacrolimus en el LES y la NL. Añadiendo MMF a dosis bajas, el tacrolimus redujo la actividad de la NL y mostró eficacia similar a la ciclofosfamida o MMF como tratamiento de inducción. Además, el tacrolimus combinado con MMF y/o esteroides logró tasas de respuesta completa más altas que los regímenes de ciclofosfamida. El tacrolimus también demostró ser eficaz en la NL de clase V pura y como terapia de mantenimiento, mejorando la proteinuria, los marcadores de la enfermedad y los resultados renales en estudios a largo plazo, y mostró seguridad potencial durante el embarazo. Aunque los inhibidores de la calcineurina son efectivos, su nefrotoxicidad ha impulsado el desarrollo de alternativas como la voclosporina, que tiene mayor seguridad y mejores perfiles farmacocinéticos.

La **voclosporina** ha sido aprobada para la nefritis lúpica basándose en los resultados de los ensayos AURA-LV y AURORA-1, que mostraron tasas de respuesta renal completa de 50% en el grupo de dosis altas en comparación con placebo. En el estudio AURORA-1, la administración oral de voclosporina logró una remisión renal completa significativamente mayor

que la administrada solo con MMF (41 % frente a 23 %,  $p < 0,001$ ). Sin embargo, la mejora en las tasas de respuesta renal completa causada por la voclosporina podría deberse, al menos en parte, a su efecto antiproteínúrico más que a su efecto inmunomodulador. La voclosporina ofrece un perfil farmacocinético-farmacodinámico predecible, una monitorización mínima y compatibilidad con MMF sin necesidad de ajustes de dosis, lo que la convierte en una opción interesante para pacientes con NL grave a pesar de cierto riesgo de alteración de la tasa de filtración glomerular e hipertensión. Aunque se observaron eventos adversos graves, incluida la muerte, en el estudio AURA-LV, el estudio más amplio AURORA-1 mostró resultados similares de seguridad entre los grupos durante el estudio a largo plazo de dos años.

### **Enfoques de mejora de las células Treg**

Ya se ha comentado previamente que las células Treg desempeñan un papel central en el LES al mantener la tolerancia inmunológica y suprimir la activación de linfocitos autorreactivos, previniendo la autoinmunidad y el daño tisular. En pacientes con lupus se ha documentado una disminución numérica de los Treg en sangre periférica y pérdida de su capacidad supresora (pérdida de la expresión de FoxP3) y adquisición de fenotipos proinflamatorios, especialmente bajo la influencia de un microambiente rico en

citocinas Th17 (IL-6, IL-23 y TGF- $\beta$ ). Además, la expresión de marcadores CD61 y ROR $\gamma$ t facilita la perpetuación de la inflamación local. Todo ello contribuye a la pérdida de tolerancia y la perpetuación de la respuesta autoinmune. Por lo tanto, restaurar el equilibrio inmunitario y la autotolerancia mediante el fortalecimiento de las células Treg representa una estrategia lógica para aliviar o incluso curar el LES.

La **IL-2** desempeña un papel central en la tolerancia inmunitaria al promover el desarrollo y la función de las células Treg. Varios estudios con terapia IL-2 en dosis bajas (IL2-LD) en LES han mostrado un beneficio clínico incluyendo una mejor evaluación de SRI-4, una reducción de la proteinuria y una disminución del uso de glucocorticoides. Además, se observó una resolución de la erupción cutánea, la alopecia, la artralgia, menores títulos de Ac ds DNA y una reducción de los niveles de células patógenas, como las células TFH y las células Th17. El tratamiento con IL-2LD condujo a la expansión esperada de células Treg en todos los estudios. Curiosamente, IL-2LD expande una subpoblación de células Treg con la capacidad de alojarse en tejidos inflamados. Además, la IL-2LD también expande las poblaciones de eosinófilos y los linfocitos T NK mientras que disminuye las células B de la zona marginal patógenas IgD<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> y las células doble negativas. El tratamiento con IL-2LD es bien tolerada, con efectos adversos que dependen principalmente de la dosis; son leves a moderados y transitorios. A diferencia

de los inmunosupresores convencionales, esta terapia no aumenta el riesgo de infecciones.

Los ensayos de terapias centradas en células Treg, como la **rezpegaldesleucina** (NKTR-358 y NCT03556007), no mostraron una mejora significativa en el SLEDAI, pero sí una reducción de la afectación cutánea (puntuación CLASI-A).

## Vía del complemento

En la nefritis lúpica existe una activación persistente del sistema del complemento a través de las vías clásica y de la lectina.

El **avacopan** es un antagonista selectivo del receptor 5a del complemento humano (C5aR1 o CD88) e inhibe competitivamente la interacción entre C5aR1 y la anafilatoxina C5a. El bloqueo específico y selectivo de C5aR1 por parte de este fármaco reduce los efectos proinflamatorios de C5a, que incluyen la activación, migración de neutrófilos y adherencia a los sitios de inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, la retracción de las células endoteliales vasculares y la permeabilidad. El avacopan en combinación con una pauta de rituximab o ciclofosfamida, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis con poliangeítis (GPA) o poliangeítis microscópica (PAM) graves y activas. En estos pacientes se demostró un importante efecto ahorrador de corticos-

teroides. Aunque el avacopan no se ha estudiado en la nefritis lúpica, el **ravulizumab**, un Ac monoclonal bloqueador de C5 aprobado para la hemoglobinuria paroxística nocturna, el SHU atípico y la miastenia gravis, se está actualmente estudiando en un EC en fase inicial para la nefritis lúpica y la nefropatía por IgA. (NCT04564339).

**Vemircopan** (ALXN2050), un inhibidor oral del factor D de la vía alternativa del complemento, también se está evaluando en pacientes con nefritis lúpica y nefropatía por IgA (NCT05097989).

**Iptacopan**, un inhibidor del factor B del complemento, está en fases más avanzadas, ya que actualmente se encuentra en ensayos de fase II (NCT05268289).

## Terapias celulares

**La terapia con células CAR-T dirigida a células B.** La terapia con células CAR- T es un nuevo y prometedor enfoque para el tratamiento del LES, en el que se utilizan células T modificadas genéticamente para eliminar específicamente una célula diana. Las CAR se componen de un dominio extracelular de unión al antígeno (típicamente scFv), una región bisagra y dominios intracelulares de activación y coestimulación (usualmente CD28). La generación de células CART implica el aislamiento de células T del paciente mediante aféresis y la transducción del CAR ex vivo

mediante un vector viral (a menudo un lentivirus que inserta la secuencia en el ADN celular). Las células receptoras se expanden ex vivo, se clasifican y se reinyectan en pacientes que se han sometido a linfodeplección. En un estudio de un solo centro, ocho pacientes con LES refractario grave fueron tratados con células CAR-T autólogas de segunda generación dirigidas al Ag específico de células B CD19, cinco de ellos experimentaron síndrome de liberación de citocinas de bajo grado. En paralelo, se observó una rápida depleción periférica de células B con una rápida disminución de los títulos de auto Ac y la actividad de la enfermedad. No se observó ninguna recaída biológica o clínica temprana a pesar de la repoblación completa de células B en un plazo de tres a cuatro meses tras la terapia con células CAR-T. Se ha observado que la depleción “profunda” de células B periféricas y tisulares inducida por la terapia CAR CD19 restablece el sistema inmunitario. Actualmente se está investigando la identificación de otros Ag diana, la mejora de las estrategias de administración y su empleo en otras enfermedades. El silenciamiento del HLA (reducción o eliminación dirigida de la expresión de moléculas HLA en la superficie celular) y o empleo de células CAR T NK, permitirá el uso de células alogénicas derivadas de donantes como “listas para usar”.

En general, las terapias con células CAR-T son un enfoque prometedor en el tratamiento del LES y ofrecen el potencial de una remisión a largo plazo sin fár-



macos. Sin embargo, se necesita definir el candidato de LES idóneo y recopilar más datos de seguridad a largo plazo (infecciones, neoplasias malignas secundarias y complicaciones neurológicas).

### **Otros mecanismos**

**Anti-IgE: Omalizumab** es un Ac monoclonal humanizado que se une selectivamente a la IgE en circulación, lo que impide que ésta se una a los receptores de alta afinidad en la superficie de mastocitos y basófilos. Al bloquear la unión de la IgE a estos receptores, limita la liberación de mediadores inflamatorios como la histamina, leucotrienos y citoquinas, que son responsables de los síntomas alérgicos y la inflamación. Esto es crucial en el tratamiento de condiciones como el asma alérgica grave o la urticaria crónica espontánea. Se podría esperar que omalizumab, al dirigirse a la IgE autorreactiva reduzca la producción de IFN-I al inhibir la activación de CDp y basófilos.

En un EC aleatorizado, doble ciego, con placebo de fase Ib, las puntuaciones SLEDAI-2K mejoraron significativamente en el grupo de omalizumab y también hubo una tendencia hacia una expresión reducida del gen IFN-I, especialmente en pacientes con una firma de IFN basal alta. Sin embargo, su desarrollo en el LES se ha suspendido.

**ARNasa.** La acumulación de RNA extracelular es responsable de desencadenar la producción de IFN-I, por lo tanto, la eliminación dirigida de estas especies mediante ARNasas se ha propuesto como una forma interesante de terapia para el LES. Se ha realizado un ensayo clínico Fase IIb, donde una molécula de ARNasa humana fusionada a la Fc de la Ig G1, en el cual no se observó mejoría de la actividad cutánea en comparación con placebo.

**Inhibidores de TLR.** Estos receptores tipo Toll reconocen patrones moleculares asociados a patógenos y participan en muchas fases de la respuesta inmunitaria, especialmente TLR-7. **Afimetoran** es un inhibidor de TLR-7/8 de molécula pequeña, que mostró una eficacia preliminar en un ensayo de fase Ib para el lupus cutáneo. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo de fase II en LES (NCT04895696).

**Inhibición plaquetaria.** Las plaquetas están involucradas en muchos aspectos de la disregulación inmunitaria en el LES, incluyendo la producción de IFN-I por CDp, la activación de neutrófilos y la disfunción de células Treg, todo lo cual contribuye al daño orgánico. Las plaquetas pueden ser diana directa inhibiendo su activación o indirectamente dirigiéndose a moléculas plaquetarias que tienen propiedades proinflamatorias como CD40L o P-selectina. Un estudio de prueba de concepto mostró que el tratamiento de pacientes con LES con **clopidogrel** condujo a una dismi-

nución en CD40L soluble y unido a plaquetas. P-selectina es una glicoproteína expresada por plaquetas activadas que está involucrada en la patogénesis del LES y el desarrollo de la aterosclerosis. Se han desarrollado varios Ac monoclonales contra P-selectina para tratar la enfermedad de células falciformes (**inclacumab** y **crizanlizumab**), y podrían reutilizarse para tratar a pacientes con LES.



## CONCLUSIONES Y REFLEXIÓN FINAL

EL lupus es una enfermedad muy compleja y heterogénea que supone un reto para los médicos que la tratan; la base fundamental es que habría un desencadenante que actuaría sobre un individuo genéticamente, o no, predispuesto rompiendo la tolerancia inmunológica lo que va a producir una respuesta autoinmune y una respuesta inflamatoria sistémica.

El mayor conocimiento sobre la patogénesis del LES ha permitido avances relevantes en el abordaje diagnóstico y terapéutico de estos pacientes, lográndose desarrollar fármacos dirigidos específicamente a bloquear vías patogénicas claves de la enfermedad. Algunos ya son una realidad como el belimumab o anifrolumab y, otros están en vías investigación.

El objetivo se ha establecido en la inhibición de interacciones inmunitarias, la depleción de células inmunes, la mitigación de eventos de señalización y la restauración de la homeostasis inmunitaria. Solo este último pretende corregir la respuesta inmunitaria aberrante, mientras que todos los demás enfoques están diseñados para suprimirla o interrumpirla.

En teoría, si todos los mecanismos conocidos estuvieran conectados en una única vía etiológica, cualquiera de estos enfoques debería haber demostrado un beneficio clínico sustancial a través de un efecto “en cascada”. Pero el resultado de varios ensayos clínicos sin el efecto positivo esperado nos ha enseñado que este no es el caso. Ahora sabemos que múltiples procesos patogénicos entrelazados contribuyen al desarrollo y la expresión clínica del LES. Aunque muchos de estos procesos son comunes entre los pacientes, combinaciones específicas parecen promover la enfermedad en diferentes subgrupos. Podemos decir que no hay dos pacientes cuya enfermedad sea igual, por lo que el desarrollo de biomarcadores que puedan identificar las vías que promueven la enfermedad y permitan predecir la respuesta al tratamiento con cualquier fármaco o terapia específica parece crítico para maximizar los resultados. Otra solución terapéutica podría consistir en combinar fármacos o productos biológicos dirigidos a las vías patogénicas con la esperanza de que se beneficien más pacientes.

Asimismo, es previsible que el desarrollo de algoritmos respaldados por inteligencia artificial, que integren información clínica, de laboratorio, genética, epigenética y de otras fuentes, proporcione datos útiles para la aplicación de enfoques terapéuticos individualizados.

Haciendo un paralelismo entre la fisiopatología de esta enfermedad y la locución latina “Homo hominis lupus”, podemos decir que “el hombre es lobo para el hombre”. Gracias a las terapias innovadoras, la medicina personalizada y los avances en inteligencia artificial, parece posible que pronto se abra un horizonte de esperanza y se logre modificar el curso de la enfermedad.

He dicho.





## BIBLIOGRAFÍA

- Agmon-Levin N, Ignatenko S, Gordienko A, et al  
OP0089 Phase 2 safety and efficacy of subcutaneous  
(s.c.) dose ianalumab (vay736; anti-baffr mab) ad-  
ministered every 4 weeks up to 48 weeks in patients  
with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Annals  
of the Rheumatic Diseases* 2024;83: 140-142.
- Aguilera-Pickens G, Abud-Mendoza C. Pulmonary  
manifestations in systemic lupus erythematosus:  
pleural involvement, acute pneumonitis, chronic in-  
terstitial lung disease, and diffuse alveolar hemor-  
rhage. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2018 Sep-Oct;14(5):  
294-300. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.  
2018.03.012. PMID: 29773465.
- Alharbi S. Gastrointestinal Manifestations in Patients  
with Systemic Lupus Erythematosus. *Open Access  
Rheumatol*. 2022 oct 17; 14:243-253. doi: 10.2147/  
OARRR.S384256. PMID: 36281321; PMCID: PMC  
9587305.
- Araki Y, Mimura T. Epigenetic Dysregulation in the  
Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus.

*Int J Mol Sci.* 2024 Jan 13;25(2):1019. doi: 10.3390/ijms25021019. PMID: 38256093; PMCID: PMC10816225.

Aranow C, Allaart CF, Amoura Z, *et al.* Efficacy and safety of sequential therapy with subcutaneous belimumab and one cycle of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus: the phase 3, randomised, placebo-controlled BLISS-BELIEVE study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024; **83**:1502-1512.

Aringer M, Costenbader K, Daikh D, *et al.* 2019 European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Sep;71(9):1400-1412. doi: 10.1002/art.40930. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31385462; PMCID: PMC6827566.

Arnaud L, Chasset F, Martin T. Immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus: An update. *Autoimmun Rev.* 2024 Oct;23(10):103648. doi: 10.1016/j.autrev.2024.103648. Epub 2024 Sep 27. PMID: 39343084.

Baker M, Chaichian Y, Genovese M, *et al.* Phase II, randomised, double-blind, multicentre study evaluating the safety and efficacy of filgotinib and lanraplenib in patients with lupus membranous nephropathy. *RMD Open.* 2020 Dec;6(3): e001490.

doi: 10.1136/rmdopen-2020-001490. PMID: 33380521; PMCID: PMC7780527.

Benedek TG. William Osler and development of the concept of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1997 Aug;27(1):48-56. doi: 10.1016/s0049-0172(97)80037-6. PMID: 9287390

Bielsa Marsol I y Rodríguez Caruncho C. Manifestaciones cutáneas del Lupus Eritematoso. *Inmunología.* Vol. 29 / Núm 3/ Julio-septiembre 2010: 100-110.

Budhram A, Chu R, Rusta-Sallehy S, Ioannidis G, Denburg JA, Adachi JD, Haaland DA. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody as a marker of erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus.* 2014 Oct;23(11):1156-63. doi: 10.1177/0961203314540967. Epub 2014 Jul 2. PMID: 24990382.

Bunea MC, Diculescu VC, Enculescu M, et al. Redox Mechanism of Azathioprine and Its Interaction with DNA. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 24;22(13):6805. doi: 10.3390/ijms22136805. PMID: 34202734; PMCID: PMC8268956.

Burge DJ, Werth VP, Boackle SA, et al. Evaluation of RNase therapy in systemic lupus erythematosus: a randomised phase 2a clinical trial of RSLV-132. *Lupus Sci Med.* 2024 Feb 7;11(1): e001113. doi:

10.1136/lupus-2023-001113. PMID: 38325898; PMCID: PMC10860108.

Cao H, Rao Y, Liu L, et al. The Efficacy and Safety of Leflunomide for the Treatment of Lupus Nephritis in Chinese Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Dec 15;10(12): e 0144548. doi: 10.1371/journal.pone.0144548. PMID: 26670616; PMCID: PMC4686023.

Carrión-Barberà I, Salman-Monte TC, Vílchez-Oya F, et al. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: *A review*. *Autoimmun Rev*. 2021 Apr;20(4): 102780. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102780. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33609799.

Ceccarelli F, Govoni M, Piga M, et al. Arthritis in Systemic Lupus Erythematosus: From 2022 International GISEA/OEG Symposium. *J Clin Med*. 2022 oct 12;11(20):6016. doi: 10.3390/jcm11206016. PMID: 36294337; PMCID: PMC9604412.

Chasset F, Francés C. EMC. *Dermatología* Volume 54, issue 2, June 2020, pag 1-17.

Chung M, Gong L Kwong D et al. EMBO Molecular Medicine (2023) 15(9) <https://dx.doi.org/10.15252/emmm.202217341>.

Cronstein BN, Aune TM. Methotrexate and its mechanisms of action in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Mar;16(3):145-154. doi: 10.1038/

s41584-020-0373-9. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32066940.

Crow MK, Kirou KA. Hydroxychloroquine and lupus flare: a good drug, but we need to do better. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):303-305. doi: 10.1136/an-rheumdis-2021-221590. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35039325

*Estudio de prevalencia de las enfermedades reumáticas en población adulta en España*. Editado por Fundación Española de Reumatología. ISBN: 978-84-09-07043-5. Depósito legal: M-42541-2018.

Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen J, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762. PMID: 37827694.

Fava A, Petri M, Gavin PG, Csomor E, et al. Anifrolumab Treatment Leads to Rapid Reduction in Urinary Biomarkers of Intrarenal Inflammation in Lupus Nephritis: Results from the Phase 2 TULIP-LN Trial. *Arthritis Rheumatol*. 2026 Feb 9. doi: 10.1002/art.70089. Epub ahead of print. PMID: 41663906.

Felten, Renaud et al. The history of lupus throughout the ages. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 87, Issue 6, 1361 – 1369

Ficha técnica avacopán. Tavneos, INN-avacopan.

Ficha técnica belimumab. EMA. Benlysta, INN-belimumab.

Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jan;81(1):100-107. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220920. Epub 2021 Oct 6. PMID: 34615636; PMCID: PMC8762029.

Furie RA, Rovin BH, Garg JP, Santiago MB, Aroca-Martínez G, Zuta Santillán AE, Alvarez D, Navarro Sandoval C, *et al.*; REGENCY Trial Investigators. Efficacy and Safety of Obinutuzumab in Active Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2025 Apr 17;392(15):1471-1483. doi: 10.1056/NEJMoa2410965. Epub 2025 Feb 7. PMID: 39927615.

Hao MH, Cons Molina F, Aroca G, et al Secukinumab in active lupus nephritis: results from a phase III randomized, placebo-controlled study (SELUNE) and an open-label extension study. *Rheumatology* (Oxford). 2026 Jan 8;65(1): keaf536. doi: 10.1093/rheumatology/keaf536. PMID: 41092316; PMCID: PMC12862366.

Hargraves MM. The L.E. cell phenomenon. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1952 Oct 22;27(22):419-23. PMID: 13004008.

- Hasni S, Gupta S, Davis M, et al. Safety and Tolerability of Omalizumab: A Randomized Clinical Trial of Humanized Anti-IgE Monoclonal Antibody in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jul;71(7):1135-1140. doi: 10.1002/art.40828. Epub 2019 May 8. PMID: 30597768; PMCID: PMC6594871.
- Hasni SA, Gupta S, Davis M, Poncio E, et al. Phase 1 double-blind randomized safety trial of the Janus kinase inhibitor tofacitinib in systemic lupus erythematosus. *Nat Commun*. 2021 jun 7;12(1):3391. doi: 10.1038/s41467-021-23361-z. PMID: 34099646; PMCID: PMC8185103.
- He J, Guo Y, Chen J, Xu J, Zhu X. Exploring the correlation between UVB sensitivity and SLE activity: Insights into UVB-driven pathogenesis in lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2025 may; 153:103393. doi: 10.1016/j.jaut.2025.103393. Epub 2025 Mar 26. PMID: 40147218.
- He J, Zhang R, Shao M, Zhao X, et al. Efficacy and safety of low-dose IL-2 in the treatment of systemic lupus erythematosus: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):141-149. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215396. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31537547; PMCID: PMC6937406.

- Hoi, Alberta et al. Systemic lupus erythematosus. *The Lancet*, Volume 403, Issue 10441, 2326 – 2338.
- Holubar K, Fatović-Ferencić S. Cazenave, Kaposi and lupus erythematosus. A centennial and a sesqui-centennial. *Dermatology*. 2001;203(2):118-20. doi: 10.1159/000051724. PMID: 11586008.
- Hosein F, Ignatenko S, Chadwick KD, et al. Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Afimetoran, a Toll-Like Receptor 7 and 8 Inhibitor, in Patients with Cutaneous Lupus Erythematosus: A Phase 1b Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *ACR Open Rheumatol*. 2025 Jul;7(7): e70059. doi: 10.1002/acr2.70059. PMID: 40568766; PMCID: PMC12198911.
- J. Font. M Khamashta. M. Vilardel. *Lupus Eritematoso sistémico*. Editorial mra. S.L. Depósito legal: B-25.499-1996.
- Kim JW, Kim HA, Suh CH, Jung JY. Sex hormones affect the pathogenesis and clinical characteristics of systemic lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Aug 11; 9:906475. doi: 10.3389/fmed.2022.906475. PMID: 36035435; PMCID: PMC9402996.
- Kitsanou M, Andreopoulou E, Bai MK et al. Extensive lymphadenopathy as the first clinical manifestation in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(2): 140-3. doi: 10.1191/096120300678828037. PMID: 10787012.



- Korte SM, Straub RH. Fatigue in inflammatory rheumatic disorders: pathophysiological mechanisms. *Rheumatology* (Oxford). 2019 Nov 1;58(Suppl 5): v35-v50. doi: 10.1093/rheumatology/kez413. PMID: 31682277; PMCID: PMC6827268.
- Lam NV, Brown JA, Sharma R. *Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and treatment*. Guideline. American Family Physician.
- Laurent Arnaud, François Chasset, Thierry Martin, Immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus: An update, *Autoimmunity Reviews*, Volume 23, Issue 10, 2024, 103648, ISSN 1568-9972, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2024.103648>.
- Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Revisiting Libman-Sacks endocarditis: a historical review and update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2009 jun;36(2-3):126-30. doi: 10.1007/s12016-008-8113-y. PMID: 19089657.
- Leone P, Prete M, Malerba E et al. Lupus Vasculitis: An Overview. *Biomedicines*. 2021 nov 5;9(11):1626.
- Levy RA, Gonzalez-Rivera T, Khamashta M, et al. 10 Years of belimumab experience: What have we learnt? *Lupus*. 2021 Oct;30(11):1705-1721. doi: 10.1177/09612033211028653. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34238087; PMCID: PMC8564244.
- Lorenzo Gómez MF, Gómez Castro S. “Relación Fisiopatológica de la Cistopatía Intersticial con Enferme-

dades Reumáticas Autoinmunes e Inflamatorias Crónicas". *Archivos Españoles de Urología* 2004;57(1): 25-34.

Lorenzon R, Ribet C, Pitoiset F, et al. The universal effects of low-dose interleukin-2 across 13 autoimmune diseases in a basket clinical trial. *J Autoimmun.* 2024 apr; 144:103172. doi: 10.1016/j.jaut.2024.103172. Epub 2024 Feb 7. PMID: 38330545.

Maningding E, Dall'Era M, Trupin L et al. Racial and Ethnic Differences in the Prevalence and Time to Onset of Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: The California Lupus Surveillance Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 May;72(5):622-629. doi: 10.1002/acr.23887. PMID: 31115180; PMCID: PMC6872905.

Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2011 jul 25;11(8):519-31. doi: 10.1038/nri3024. PMID: 21785456.

Mantovani A, Garlanda C. Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *N Engl J Med* 2023; 388:439-452. DOI: 10.1056/NEJMra2206346.

Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000;343: 338-344.DOI: 10.1056/NEJM 200008033430506.

- Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010 Jan;62(1):222-33. doi: 10.1002/art.27233. PMID: 20039413; PMCID: PMC4548300.
- Merrill JT, Tanaka Y, D'Cruz D, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib or Elsubrutinib Alone or in Combination for Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2024 oct;76(10):1518-1529. doi: 10.1002/art.42926. Epub 2024 Aug 7. PMID: 38923871.
- Möckel T, Basta F, Weinmann-Menke J, Schwarting A. B cell activating factor (BAFF): Structure, functions, autoimmunity and clinical implications in Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Autoimmun Rev.* 2021 Feb;20(2):102736. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102736. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33333233.
- Morand EF, Abreu G, Furie RA, Golder V, Tummala R. Lupus low disease activity state attainment in the phase 3 TULIP trials of anifrolumab in active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2023 May;82(5):639-645. doi: 10.1136/ard-2022-222748. Epub 2023 Jan 23. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2024 Apr 11;83(5): e12. doi: 10.1136/ard-2022-222748 corr1. PMID: 36690388; PMCID: PMC10176410.

- Morand EF, Vital EM, Petri M, van Vollenhoven R, *et al.* Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial (SLE-BRAVE-I). *Lancet*. 2023 Mar 25;401(10381):1001-1010. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02607-1. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36848918.
- Müller F, Taubmann J, Bucci L, *et al.* CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease - A Case Series with Follow-up. *N Engl J Med*. 2024 feb 22;390(8):687-700. doi: 10.1056/NEJMoa2308917. PMID: 38381673.
- Murphy G, Isenberg DA. New therapies for systemic lupus erythematosus - past imperfect, future tense. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Jul;15(7):403-412. doi: 10.1038/s41584-019-0235-5. Erratum in: *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Aug;15(8):509. doi: 10.1038/s41584-019-0262-2. PMID: 31165780.
- Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, *et al.* Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum*. 2013 Sep;65(9):2368-79. doi: 10.1002/art.38037. PMID: 23740801.
- Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, *et al.* BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 feb 26;377(9767):721-31. doi: 10.1016/

S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21296403.

NCT02504645. A 52-Week, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of a 200-mcg Dose of IPP-201101 Plus Standard of Care in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (LUPUZOR). ClinicalTrials.gov.

NCT03556007. A Study of NKTR-358 (LY3471851) in Participants with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ClinicalTrials.gov.

NCT03610516. Safety, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy Study of CFZ533 in Patients with Lupus Nephritis. ClinicalTrials.gov.

NCT03656562. Study the Efficacy and Safety of VAY736 and CFZ533 in SLE Patients. ClinicalTrials.gov.

NCT03724916. A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics (PK), and Pharmacodynamics (PD) of TAK-079 in Combination with Standard Background Therapy in Participants with Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ClinicalTrials.gov.

NCT04181762. Study of Safety, Efficacy and Tolerability of Secukinumab Versus Placebo, in Combination

- with SoC Therapy, in Patients with Active Lupus Nephritis (SELUNE). ClinicalTrials.gov.
- NCT04376827. A Study of Guselkumab in Participants with Active Lupus Nephritis (ORCHID-LN). ClinicalTrials.gov.
- NCT04564339. Study of Ravulizumab in Proliferative Lupus Nephritis (LN) or Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) (SANCTUARY). ClinicalTrials.gov.
- NCT04835441. ALPN-101 (Acazicolcept) in Systemic Lupus Erythematosus (Synergy). ClinicalTrials.gov.
- NCT04882878. A Study of Nipocalimab in Adult Participants with Active with Systemic Lupus Erythematosus. ClinicalTrials.gov.
- NCT04895696. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Afimetoran Compared with Placebo in Participants with Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE). ClinicalTrials.gov.
- NCT04925934. Study of VIB7734 for the Treatment of Moderate to Severely Active SLE (RECAST SLE). ClinicalTrials.gov.
- NCT05097989. Study of Ravulizumab in Proliferative Lupus Nephritis (LN) or Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) (SANCTUARY). ClinicalTrials.gov.

- NCT05123586. A IMMA Master Protocol: A Study of LY3361237 in Participants With at Least Moderately Active Systemic Lupus Erythematosus. ClinicalTrials.gov.
- NCT05140824. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and PK Profile of Single and Multiple Doses TJ202 in Patient with Systemic Lupus Erythematosus. ClinicalTrials.gov.
- NCT05268289. Study of Efficacy and Safety of LNP023 in Participants with Active Lupus Nephritis Class III-IV, +/- V. ClinicalTrials.gov.
- NCT05306574. A Study of Telitacicept for the Treatment of Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus (REMESLE-1). ClinicalTrials.gov.
- NCT05540665. Study of Daxdilimab (HZN-7734) in Participants with Active Proliferative Lupus Nephritis (LN). ClinicalTrials.gov.
- NCT05617677. A Study to Assess Effectiveness and Safety of Deucravacitinib Compared with Placebo in Participants with Active Systemic Lupus Erythematosus (SLE) (POETYK SLE-1). ClinicalTrials.gov.
- NCT0562040. A Study to Evaluate Effectiveness and Safety of Deucravacitinib (BMS-986165) Compared with Placebo in Participants with Active Systemic Lupus Erythematosus (POETYK SLE-2). ClinicalTrials.gov.

NCT05624749. Phase 3 Study to Evaluate Ianalumab on Top of Standard-of-care Therapy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SIRIUS-SLE 2). ClinicalTrials.gov.

NCT05639114. Phase 3 Study to Evaluate Two Regimens of Ianalumab on Top of Standard-of-care Therapy in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SIRIUS-SLE 1) (SIRIUS-SLE 1. ClinicalTrials.gov.

NCT05843643. Program to Assess Adverse Events and Change in Disease Activity of Oral Upadacitinib in Adult Participants with Moderate to Severe Systemic Lupus Erythematosus (SELECT-SLE). ClinicalTrials.gov.

Negishi H, Taniguchi T, Yanai H. The Interferon (IFN) Class of Cytokines and the IFN Regulatory Factor (IRF) Transcription Factor Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018 Nov 1;10(11): a028423. doi: 10.1101/cshperspect. a028423. PMID: 28963109; PMCID: PMC6211389.

Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. *Autoimmun Rev.* 2013 May;12(7):784-91. doi: 10.1016/j.autrev.2013.02.001. Epub 2013 Feb 24. PMID: 23462431.



- Obermoser G, Sontheimer RD, Zelger B. Overview of common, rare and atypical manifestations of cutaneous lupus erythematosus and histopathological correlations. *Lupus*. 2010 Aug;19(9):1050-70. doi: 10.1177/0961203310370048. PMID: 20693199.
- Parra Sánchez AR, Voskuyl AE, van Vollenhoven RF. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: advancing towards its implementation. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Mar;18(3):146-157. doi: 10.1038/s41584-021-00739-3. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35039665.
- Peng L, Wu C, Hong R, et al. Clinical efficacy and safety of sirolimus in systemic lupus erythematosus: a real-world study and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Sep 14; 12:1759720X20953336. doi: 10.1177/1759720X20953336. PMID: 32973935; PMCID: PMC7493251.
- Petri M, Landy H, Clowse MEB, Gemzoe K, Khamashta M, Kurtinecz M, Levy RA, Liu A, Marino R, Meizlik P, Pimenta JM, Sumner K, Tilson H, Connolly MB, Wurst K, Harris J, Quasny H, Juliao P, Roth DA. Belimumab use during pregnancy: a summary of birth defects and pregnancy loss from belimumab clinical trials, a pregnancy registry and postmarketing reports. *Ann Rheum Dis*. 2023 Feb;82(2):217-225. doi: 10.1136/ard-2022-222505. Epub 2022 Oct 5. PMID: 36198440; PMCID: PMC9887359.

- Qiao G, Yang L, Li Z, Williams JW et al. A77 1726, the active metabolite of leflunomide, attenuates lupus nephritis by promoting the development of regulatory T cells and inhibiting IL-17-producing double negative T cells. *Clin Immunol*. 2015 Apr;157(2):166-74. doi: 10.1016/j.clim.2015.01.006. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25638413.
- Qiu X, Wen R, Wu F, Mao J, et al. The role of double-negative B cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2025 Jun 24;24(7):103821. doi: 10.1016/j.autrev.2025.103821. Epub 2025 Apr 23. PMID: 40274006.
- Quaglia M, Merlotti G, De Andrea M, Borgogna C, Cantaluppi V. Viral Infections and Systemic Lupus Erythematosus: *New Players in an Old Story*. *Viruses*. 2021 feb 11;13(2):277. doi: 10.3390/v13020277. PMID: 33670195; PMCID: PMC7916951.
- Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, et al. Consensus document of the Spanish Group for the Study of the Glomerular Diseases (GLOSEN) for the diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Nefrologia* (Engl Ed). 2023 Jan-Feb;43(1):6-47. doi: 10.1016/j.nefro.2023.05.006. Epub 2023 May 19. PMID: 37211521.
- Roldan CA, Sibbitt WL Jr, Greene ER, Qualls CR, et al. Libman-Sacks endocarditis and associated cerebrovascular disease: The role of medical therapy.

PLoS One. 2021 feb 16;16(2): e0247052. doi: 10.1371/journal.pone.0247052. PMID: 33592060; PMCID: PMC7886205.

Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuca R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9. PMID: 22231479.

Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021 May 29;397(10289):2070-2080. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00578-X. Epub 2021 May 7. Erratum in: *Lancet.* 2021 May 29;397(10289):2048. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01160-0. PMID: 33971155.

Sammaritano LR et al. 2025 American College of Rheumatology (ACR) Guideline for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2025 nov 3.

Santacruz JC, Mantilla MG, Rodríguez-Salas G, et al. Enfermedad Pulmonar intersticial en el lupus eritematoso sistémico: búsqueda avanzada. *Rev Colomb*

*reumatol.* 2024;31: E1-E3: 141-280. DOI: 10.1016/j.rcreu.2022.10.004.

Saxena A, Ginzler EM, Gibson K, et al. Safety and Efficacy of Long-Term Voclosporin Treatment for Lupus Nephritis in the Phase 3 AURORA 2 Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2024 Jan;76(1):59-67. doi: 10.1002/art.42657. Epub 2023 Sep 15. PMID: 37466424.

Scherlinger M, Guillotin V, Douchet I, et al. Selectins impair regulatory T cell function and contribute to systemic lupus erythematosus pathogenesis. *Sci Transl Med.* 2021 Jun 30;13(600): eabi4994. doi: 10.1126/scitranslmed. abi4994. Erratum in: *Sci Transl Med.* 2021 Aug 11;13(606): eabl7656. doi: 10.1126/scitranslmed. Abl 7656. PMID: 34193612.

Scherlinger M, Richez C, Tsokos GC, et al. The role of platelets in immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2023 Aug;23(8):495-510. doi: 10.1038/s41577-023-00834-4. Epub 2023 Jan 27. Erratum in: *Nat Rev Immunol.* 2023 jun;23(6):409. doi: 10.1038/s41577-023-00869-7. PMID: 36707719; PMCID: PMC9882748.

Scherlinger, M., Kolios, A.G.A., Kyttaris, V.C. et al. Advances in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Drug Discov* 24, 926-944 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41573-025-01242-0>.

- Schett, Georg et al. CAR T-cell therapy in autoimmune diseases. *The Lancet*, Volume 402, Issue 10416, 2034 - 204.
- Shumilova A, Vital EM. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Dec;37(4):101859. doi: 10.1016/j.berh.2023.101859. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37620235.
- Smith CD, Cyr M. The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am*. 1988 Apr;14(1):1-14. PMID: 3041483.
- Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus: A Fifty-Two-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Arthritis Rheumatol*. 2017 May;69(5):1016-1027. doi: 10.1002/art.40049. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28118533; PMCID: PMC5434872.
- Tam LS, Li EK, Wong CK et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study of leflunomide in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(8): 601-4. doi: 10.1191/0961203304lu1067sr. PMID: 15462490.
- Thibault T, Bourredjem A, Maurier F, Wahl D, Muller G, Aumaitre O, Sève P, Blaison G, Pennaforte JL, Martin T, Magy-Bertrand N, Audia S, Arnaud L, Amoura Z, Devilliers H; EQUAL Study Group. The

mediating effect of fatigue in impaired quality of life in systemic lupus erythematosus: mediation analysis of the French EQUAL cohort. *Rheumatology* (Oxford). 2023 Sep 1;62(9):3051-3058. doi: 10.1093/rheumatology/kead020. PMID: 36655762.

Tina Rubic-Schneider, Tomasz W. et al. Crizanlizumab and inclacumab are equally potent inhibitors of cell adhesion in the blood of patients with sickle cell disease, *Blood Red Cells & Iron*, Volume 1, Issue 3, 2025,100025, ISSN 3050 5984, <https://doi.org/10.1016/j.brci.2025.100025>.

Tselios K, Gladman DD, Touma Z, Su J, Anderson N, Urowitz MB. Patrones de curso de la enfermedad en el lupus eritematoso sistémico. *Lupus*. 2019; 28:114–122. doi:10.1177/0961203318817132.

Tsokos GC, Lo MS, Costa Reis P, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 nov 22;12(12):716-730. doi: 10.1038/nrrheum.2016.186. PMID: 27872476.

Vale ECSD, Garcia LC. Cutaneous lupus erythematosus: a review of etiopathogenic, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2023 May-Jun;98(3):355-372. doi: 10.1016/j.abd.2022.09.005. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36868923; PMCID: PMC10173173.

- Van Vollenhoven RF, Kalunian KC, Dörner T, et al. Phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2022 Oct 12;81(11):1556-1563. doi: 10.1136/ard-2022-222858. PMID: 35798534; PMCID: PMC9606504.
- Von Spee-Mayer C, Siegert E, et al. Low-dose interleukin-2 selectively corrects regulatory T cell defects in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jul;75(7):1407-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207776. Epub 2015 Aug 31. PMID: 26324847.
- Wallace DJ, Ginzler EM, Merrill JT, et al. Safety and Efficacy of Belimumab Plus Standard Therapy for Up to Thirteen Years in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jul;71(7):1125-1134. doi: 10.1002/art.40861. Epub 2019 Jun 5. PMID: 30771238; PMCID: PMC6617785.
- Wu D, Li J, Xu D, et al Telitacicept in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Annals of the Rheumatic Diseases* 2024; 83:475-487.
- Yang TH, Wu TH, Chang YL, et al. Cyclosporine for the treatment of lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Nephrol*. 2018

Apr;89(4):277-285. doi: 10.5414/CN109325. PMID: 29319493.

Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al.; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927. PMID: 35081280.

Zapata-Cárdenas A, Pinto Peñaranda LF, Saldarriaga, et al. El corazón en lupus eritematoso sistémico: revisión estructurada de la literatura. *Rev colomb reumatol*. 2013;20(3):148-154.

Zheng Z, Zhang H, Peng X, et al. Effect of Tacrolimus vs Intravenous Cyclophosphamide on Complete or Partial Response in Patients with Lupus Nephritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 1;5(3): e224492. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.4492. PMID: 35353167; PMCID: PMC8969066.



## SIGLAS Y ABREVIATURAS

**6-TGN:** Nucleótidos de Tioguanina

**Ac CarP:** Anticuerpos antiproteína Carbamilada

**Ac CCP:** Anticuerpos Anti-Péptido Citrulinado

**Ac:** Anticuerpos

**ACR:** American College of Rheumatology

**Ag:** Antígeno

**AHA:** Anemia Hemolítica Autoinmune

**ANA:** Anticuerpos antinucleares

**ANCA:** Anticuerpos frente al Citoplasma de Neutrófilos

**APCR:** Aplasia Pura de Células Rojas

**BAFF (BLyS):** Factor activador de células B

**BAFF-R:** Receptor del Factor Activador de Células B

**BCDA:** Antígeno II de células dendríticas sanguíneas

**BILAG:** British Isles Lupus Assesment Group Index

**CD:** Célula Dendrítica

**CD40L:** Ligando CD40

**CDp:** Célula Dendrítica plasmocitoide

**CK-MB:** Isoenzima Miocárdica de la creatinina Quinasa

**CMV:** Citomegalovirus

**CO:** Monóxido Carbono

**DNA:** Deoxyribonucleic Acid

**EBV:** Virus de Epstein- Barr

**EC:** Ensayo Clínico

**ECA:** Ensayos clínicos Aleatorizados

**EPID:** Enfermedad Pulmonar Intersticial

**EPISER:** Estudio de prevalencia de las enfermedades reumáticas de población adulta en España

**EULAR:** European Alliance Associations for Rheumatology

**Fc RN:** Isoforma neonatal del Receptor Rn

**FcR:** Receptor Fc

**FcRn:** Isoforma neonatal del receptor de Fc

**HCQ:** Hidroxicloroquina

**HERVS:** Retrovirus endógenos humanos

**HLA:** Antígenos leucocitarios humanos

**IA:** Inteligencia Artificial

**Ig:** Inmunoglobulinas

**IMPDH:** Inosina Monofosfato Deshidrogenasa

**INF:** Interferón

**IRC:** Insuficiencia Renal Crónica

**IRC:** Insuficiencia Renal Crónica

**ISGs:** Genes estimulados por Interferón

**ISN:** International Society Nephrology

**ISN:** International Society of Nephrology

**iTreg:** células T regs inducidas

**LEC:** Lupus Eritematoso Cutáneo

**LECA:** Lupus Eritematoso Cutáneo Agudo

**LECC:** Lupus Eritematoso Cutáneo Crónico

**LECS:** Lupus Eritematoso Cutáneo Sugagudo

**LES:** Lupus Eritematoso sistémico

**MAC:** Membrane Attack Complex

**MMF:** Micofenolato de Mofetilo

**MO:** Médula Ósea

**MO:** Médula Ósea

**MPA:** Ácido Micofenólico

**NFkB:** Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras Kappa de las células B activadas

**NINE:** Neumonía Intersticial No Específica  
**NL:** Nefropatía Lúpica  
**OMS:** Organización Mundial de la Salud  
**PGA:** Physician Global Assesment  
**PRO:** Patient Reported outcomes  
**PTI:** Púrpura Trombocitopénica Idiopática  
**PTT:** Púrpura Trombocitopénica trombótica  
**R- TACI:** Receptor modulador del activador transmembrana de calcio  
**RNA:** Ribonucleic Acid  
**RPS:** Renal Pathology Society  
**RPS:** Renal Pathology Society  
**RUPUS:** Artritis Reumatoide y LES  
**RUPUS:** Artritis Reumatoide y LES  
**SHU:** Síndrome Hemolítico Urémico  
**SLEDAI:** Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index  
**SNC:** Sistema Nervioso Central  
**SNP:** Sistema Nervioso periférico  
**TACAR:** Tomografía Computerizada de Alta Resolución  
**Tc:** Linfocito T citotóxico

**TCR:** Receptor de antígeno del Linfocito T  
**TEP:** Tromboembolismo Pulmonar  
**TFG $\beta$ :** Transforming Growth Factor Beta  
**TFH:** Células T foliculares  
**Th:** Linfocito T colaborador  
**TLR:** Toll Like Receptor  
**TNK:** Células T Natural Killer  
**Treg:** Células T reguladoras  
**tTreg:** Células T reg del Timo  
**UV:** radiación ultravioleta  
**VIH:** Virus de la Inmunodeficiencia humana tipo 1