



LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO: PROTOTIPO
DE LA AUTOINMUNIDAD

MARIO GARCÍA CARRASCO
FACULTAD DE MEDICINA, BUAP

MGC30591@YAHOO.COM

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: PROTOTIPO DE LA AUTOINMUNIDAD

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad que afecta a millones de personas a nivel mundial, aunque con frecuencia pasa desapercibida para el público general. Este trastorno autoinmune, crónico, multisistémico y potencialmente incapacitante representa un desafío considerable tanto para los profesionales de la salud como para los pacientes. Comprender el LES es esencial no solo para quienes lo padecen, sino también para sus familias y para la comunidad médica y científica. El presente artículo tiene como objetivo ofrecer una visión clara y accesible sobre esta compleja enfermedad, con el fin de fomentar la concienciación y promover una mayor empatía hacia quienes la enfrentan.

El LES también es conocido como una patología autoinmune prototipo, caracterizada por una producción excesiva de autoanticuerpos que causan daño en diversos órganos. Lo que se traduce en afectación a diferentes sistemas y aparatos, como el cutáneo, musculoesquelético, renal, neuropsiquiátrico, hematológico, cardiovascular, pulmonar y reproductivo (Cervera et al., 1993).

La presentación clínica y el pronóstico de esta patología varían ampliamente entre los pacientes, lo que contribuye a que en muchas ocasiones sea de difícil diagnóstico y se asocie a alta morbilidad. Además, el solapamiento con otras enfermedades relacionadas suele formar parte de la clasificación del LES, ya que hasta 40% de estos pacientes también presentan anticuerpos antifosfolípidos o

tienen síndromes de enfermedades autoinmunes solapados, siendo el más frecuente el síndrome de Sjögren secundario (Harley & Sawalha, 2022).

Epidemiología

A nivel mundial, la prevalencia de LES es de 43.7 casos por cada 100,000 habitantes [IC 95 %: 15.8 – 108.9], y la incidencia es de 5.1 casos por cada 100,000 habitantes al año [IC 95 %: 1.4 – 15.1]. Si bien el LES puede afectar a ambos sexos y a diferentes grupos raciales y etarios, es más frecuente en mujeres, con una relación de hasta 14.3:1 en comparación con los hombres y la edad más común de presentación es entre los 15 y los 45 años, mientras que entre 10 % y 20 % de los casos se presentan en la infancia (Barber et al., 2021).

La población con ascendencia africana, latina y nativa de Alaska presenta una mayor predisposición a desarrollar LES y suele tener un peor pronóstico en comparación con la población caucásica. Estudios indican que la enfermedad tiende a ser menos grave en pacientes de ascendencia europea, en contraste con aquellos de origen asiático, afroamericano e hispano (Fatoye et al., 2022).

En nuestro país, el LES se situó entre las 20 principales causas de muerte en mujeres de 10 a 54 años y ocupó el decimoquinto lugar en las muertes de personas de 15 a 24 años, el decimosexto en las de 25 a 34 años y de 35 a 44 años, y el decimoctavo en las de 45 a 54 años (Etchegaray-Morales et al., 2022). En suma, se observó que la tasa de mortalidad estandarizada por edad en mujeres con

LES incrementó de 0.4 por cada 100,000 habitantes en 1998 a 0.8 por cada 100,000 habitantes en 2017, un aumento relativo del 81.6 %. En contraste, las defunciones por otras causas mostraron un descenso relativo del 8.6 % (Mendoza-Pinto et al., 2022).

Si bien la etiología del LES no está completamente esclarecida, patogénesis incluye relaciones complejas entre mecanismos genéticos, ambientales, hormonales e inmunológicos, que conducen a disregulación inmune y pérdida de la tolerancia a autoantígenos, resultando en inflamación y daño a los propios órganos y tejidos (Mak & Kow, 2014; Wu et al., 2020).

Gracias a las nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento, la supervivencia de los pacientes con LES ha mejorado en los últimos 50 años. Sin embargo, se han detectado nuevas complicaciones a largo plazo, como menopausia prematura, mayor riesgo de neoplasias, aterosclerosis acelerada y osteoporosis, como consecuencia de la gravedad de la enfermedad y de los efectos secundarios del tratamiento (Mendoza-Pinto et al., 2009).

Autoantígenos, autoanticuerpos e inmunocomplejos

El LES está caracterizado por la abundante producción de autoanticuerpos dirigidos contra una amplia gama de moléculas nucleares, citoplasmáticas y de membrana; así como contra proteínas y lípidos circulantes (Pisetsky, 2020).

La muerte celular, incluyendo la apoptosis, es una fuente importante de autoantígenos, como ácidos nucleicos y moléculas endógenas que promueven la inflamación. Sin embargo, esto es un evento común que ocurre en condiciones de homeostasis y que normalmente no desencadena autoinmunidad, debido, al menos en parte, a la rápida eliminación de los residuos celulares (Kawai & Szegedi, 2007).

En contraste, en el LES, la muerte celular acelerada combinada con deficiencia de aclaramiento de residuos celulares conduce a mayor acumulación y externalización de autoantígenos nucleares que promueven la activación de linfocitos B y T autorreactivos, que da lugar a la producción de autoanticuerpos (Mistry & Kaplan, 2017).

La formación de complejos inmunitarios (interacción antígeno-anticuerpo) es uno de los principales mecanismos que generan inflamación y daño tisular en el LES, ya sea por deposición en el tejido o por promoción de la producción de citoquinas por parte de las células del sistema inmunitario innato (Pisetsky & Lipsky, 2020).

Estos complejos inmunitarios causan daño orgánico al depositarse, principalmente, en los riñones y los vasos sanguíneos, o a través de la activación a nivel sistémico del complemento, contribuyendo a la muerte celular acelerada y a la liberación de más autoantígenos (Weissmann, 2009).

Se han descrito alrededor de ciento ochenta autoanticuerpos relacionados al LES, con prevalencia variable entre pacientes y diferente asociación clínica, los cuales están dirigidos a antígenos nucleares, citoplasmáticos, de la membrana celular, asociados a fosfolípidos, antígenos del sistema nervioso, células sanguíneas, endoteliales, proteínas plasmáticas y proteínas de la matriz, con asociación clínica con la actividad de la enfermedad y con el daño del órgano diana. Algunos son específicos de LES, mientras que la mayoría pueden detectarse también en otras enfermedades (Yaniv et al., 2015). Entre estos anticuerpos, los dirigidos a moléculas nucleares (anticuerpos antinucleares o ANA) son los más característicos e importantes para evaluar el diagnóstico, la clasificación y la actividad de la enfermedad (Pisetsky, 2020).

Trasfondo genético

Una gran variedad de componentes genéticos está involucrada en la susceptibilidad a distintas enfermedades autoinmunes (EA). Los estudios genómicos han esclarecido vías claves de la enfermedad como defectos en la eliminación de autoantígenos, vías inmunitarias innatas que responden al daño asociado a los autoantígenos y desarrollo y mantenimiento de linfocitos autorreactivos (Harley & Sawalha, 2022).

Entre los factores genéticos más relevantes y estudiados de las EA se encuentran los genes localizados en el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) y, en particular, los loci del Antígeno Leucocitario Humano (HLA) de clase I y clase II. El conjunto de alelos asociados a diversas EA puede variar de una población a otra y, dentro de una misma población, distintos alelos podrían estar asociados a diferentes EA. Además, el efecto genético del HLA también podría intervenir en el cambio y la definición de la relación entre los factores ambientales asociados a las EA (Cruz-Tapias et al., 2013).

En el caso de LES, los HLA-DQA1, HLA-DRB1 *0301, *1501, *0801, DR3, DR9, y DR15 son importantes factores de riesgo (Niu et al., 2015; Rajaei et al., 2019). En cambio, se ha encontrado un rol protector relacionado con los HLA- DR6 (DRB1*13 y *14), DQB1*06:04, DR4, DR11 y DR14 (Furukawa et al., 2014).

A pesar de su influencia, los loci identificados sólo explican alrededor del 15% de la heredabilidad del LES (Manolio et al., 2009). Por lo que los factores epigenéticos relacionados con la enfermedad, como hipometilación global en las células T CD4+, hipoacetilación de histonas, metilación de lisina de la histona H3 y reactivación del cromosoma X, son importantes modificaciones que explican parte de la fisiopatología del LES (Long et al., 2016).

Destaca la importancia del cromosoma X en esta

patología, ya que la tasa de LES entre individuos con síndrome de Klinefelter (47,XXY) es mayor comparada con la población general, mientras que mujeres con síndrome de Turner (45,XO) tienen menor riesgo de padecer LES (Cooney et al., 2009; Dillon et al., 2012).

Sin embargo, la concordancia del LES en gemelos reveló altas tasas de discordancia (hasta el 75% en los gemelos monocigóticos y hasta el 95% en los dicigóticos), lo que confirma el papel clave de los factores ambientales en la susceptibilidad al LES (Block, 2006).

Cabe señalar que algunas familias contienen múltiples individuos afectados por diferentes enfermedades autoinmunes (Harley & Sawalha, 2022).

Influencia del medio ambiente

Se han encontrado factores ambientales asociados con el desarrollo del LES, como infecciones, exposición a radiación UV, tabaquismo, la exposición a sílice cristalina y las exposiciones ocupacionales, como al tricloroetileno, solventes, mercurio y los pesticidas (Parks et al., 2017).

Entre los agentes microbiológicos, los virus en particular han sido implicados como potenciales desencadenantes de afecciones autoinmunes (Cardelli et al., 2024).

Los principales microorganismos asociados al desarrollo del LES son el virus de Epstein-Barr, el parvovirus B 19, el virus linfotrópico T humano-1 y los retrovirus endógenos. Las bacterias también son probables microorganismos causales del LES; las más estudiadas son *Vibrio cholerae* y *Helicobacter pylori* (Etchegaray-Morales et al., 2021).

Asimismo, se ha pensado que algunas secuencias peptídicas procedentes de organismos infecciosos (es decir, víricos o bacterianos) podrían presentar una gran similitud con péptidos generados a partir de autoproteínas. Lo primero engendraría la posibilidad

de una respuesta inmunitaria (es decir, mimetismo molecular) que llevaría a la presentación de estas autoproteínas en el contexto de las moléculas HLA a pesar de sus diferentes orígenes (Cruz-Tapias et al., 2013).

La exposición a la radiación UV puede inducir o exacerbar las manifestaciones cutáneas, mientras que su papel como factores de riesgo para el desarrollo del LES sigue sin estar claro. El mecanismo por el que la UV induce lesiones cutáneas es el aumento de la producción de autoantígenos en la epidermis (Cardelli et al., 2024).

Por otra parte, algunos estudios sugieren que la exposición al tabaco está relacionada con el riesgo de padecer LES, el daño clínico y la respuesta al tratamiento. Sin embargo, la relación entre el tabaquismo y el LES sigue siendo objeto de debate; entre los posibles mecanismos se encuentran el estrés oxidativo, el aumento de la inflamación sistémica provocada por las citosinas, el deterioro de la función de las células T y B, las modificaciones epigenéticas (Cardelli et al., 2024).

La exposición repetida a pesticidas y vivir en un ambiente agrícola durante la primera infancia se han asociado fuertemente con el desarrollo de LES (Parks et al., 2016).

Influencia de las hormonas

Las hormonas sexuales influyen en la respuesta inmunitaria tanto innata como adaptativa, y su desregulación contribuye al desarrollo de enfermedades inmunitarias, incluidas las autoinmunes. Entre las hormonas esteroideas, el 17- β -estradiol, la testosterona, la prolactina, la progesterona y la dehidroepiandrosterona desempeñan un papel clave en la regulación del sistema inmunológico y en la gravedad del LES (Moulton, 2018).

Se han encontrado niveles anormales de metabolitos

estrogénicos en el LES; como 2-hidroxi- y 16-hidroxiestrona y otros derivados de la oxidación enzimática del estrógeno; y la terapia hormonal sustitutiva puede aumentar el riesgo de desarrollar LES y de sufrir brotes leves en mujeres en la posmenopausia (Kassi & Moutsatsou, 2010).

Además, el embarazo en pacientes con LES produce con frecuencia exacerbaciones de la enfermedad y se relaciona con preeclampsia y otras complicaciones durante el embarazo (Lateef & Petri, 2017).

Por otra parte, la vitamina D suele considerarse un agente antiinflamatorio y tiene efectos sobre la proliferación, la apoptosis y la función de las células del sistema inmunitario que intervienen en la fisiopatología del LES. La deficiencia de vitamina D es frecuente en el LES, ya que el uso de medicamentos como los glucocorticoides y la insuficiencia renal pueden alterar su metabolismo (Lee et al., 2007).

Además, se aconseja a todos los pacientes con LES que eviten la luz solar, y también se ha señalado la deficiencia de vitamina D como posible factor de riesgo del LES. En el ámbito clínico, la adición de vitamina D al régimen terapéutico tradicional ha resultado beneficiosa en algunos estudios, mientras que otros no han podido reproducir estos resultados (García-Carrasco et al., 2023).

El papel de la microbiota

Cada vez más estudios han demostrado que la disbiosis de la microbiota intestinal, que induce inflamación y sensibilización del sistema inmunitario, representa un importante factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades autoinmunes, como el LES. Descubrieron que los Bacilli, Eggertella y Lactobacillales se correlacionaban positivamente con el riesgo de LES, mientras que los Bacillales, Actinobacteria, Coprobacter y Lachnospira se correlacionaban negativamente con el riesgo de LES. *E. gallinarum* y *L. reuteri* aumentan el número

de células dendríticas plasmocitoides y favorecen la producción de IFN-I, uno de los factores patogénicos más importantes del LES (Cardelli et al., 2024).

Lupus Eritematoso Sistémico y su relación con otras patologías

El LES no solo se relaciona con otras patologías autoinmunitarias y sistémicas, como la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren. Sino también con enfermedades no autoinmunes. En este sentido, explorar las interrelaciones entre el lupus y otras condiciones se vuelve esencial para desarrollar enfoques terapéuticos más efectivos y personalizados.

La población con LES presenta una mayor probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular (ECV), con hasta un riesgo de 5 a 6 veces mayor de sufrir un evento cardiovascular y un riesgo 50 veces mayor de infarto agudo de miocardio en comparación con la población general de la misma edad (Manzi et al., 1997).

Estudios muestran que la hipertensión arterial sistémica tiene mayor prevalencia entre los pacientes con LES comparado con las personas sin LES, la cual se asocia a mayor acumulación de daño a órganos, accidentes cerebrovasculares y disfunción cognitiva. A pesar de esto, los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al desarrollo de la hipertensión siguen siendo poco conocidos (Munguia-Realpozo et al., 2019).

La disfunción endotelial (DE) es uno de los primeros pasos reconocidos que conducen al establecimiento de la ECV. Se ha descrito una elevada tasa de disfunción endotelial en sujetos con LES de inicio reciente, incluso en aquellos con una actividad de la enfermedad leve y sin factores de riesgo de ECV tradicionales. Así pues, los pacientes con LES presentan un deterioro de las células endoteliales y una reparación comprometida de las células endoteliales dañadas, lo que puede favorecer la formación de placa vascular (Mendoza-Pinto et al., 2020).

Además del mayor riesgo de ECV, se han descrito varios trastornos metabólicos en pacientes con LES, como la resistencia a la insulina, que están estrechamente relacionados con la mortalidad. Se ha observado que los niveles plasmáticos de insulina en ayunas son mayores y la sensibilidad a la insulina menor en las mujeres con LES (Munguía-Realpozo et al., 2022).

Por otro lado, la osteoporosis es un problema clínico frecuente en las enfermedades inflamatorias. En el LES, la pérdida ósea es más frecuente que en la población general (García-Carrasco et al., 2009). Se ha observado que la baja densidad mineral ósea estaba asociada a la dosis acumulada de corticosteroides y al bajo índice de masa corporal. El daño crónico de la enfermedad, el bajo IMC y la dosis acumulada de corticosteroides son factores de riesgo de baja DMO en pacientes premenopáusicas con LES. Lo cual se relaciona con mayor riesgo de osteoporosis y fracturas (Mendoza-Pinto et al., 2009).

Los pacientes con LES experimentan altas tasas de infecciones. El uso de fármacos inmunosupresores para tratar la enfermedad, junto con el hecho de que tanto la rama innata como la adaptativa del sistema inmunitario están comprometidas, aumenta la susceptibilidad a las infecciones agudas y crónicas, lo que conlleva un aumento de la morbilidad y la mortalidad (Kunzler & Tsokos, 2023).

La prevalencia de la infección cervical por VPH es mayor en las mujeres con LES que en los controles sanos. Sin embargo, la multiplicidad de parejas sexuales y el tratamiento de inmunosupresores (azatioprina y ciclofosfamida) no se asociaron con la prevalencia de infección cervical por VPH (García-Carrasco et al., 2019).

El riesgo de neoplasias malignas generales y de algunas específicas de localización es mayor entre los pacientes con LES, incluidos los tumores del aparato reproductivo (cuello uterino, vagina/vulva),

neoplasias hematológicas, hepáticas y hepatobiliares, de vías respiratorias, gastrointestinales, entre otros tipos de cáncer (vejiga, tiroides, cerebro y sistema nervioso). Sin embargo, el riesgo de algunos tumores malignos en el LES disminuye o no difiere en comparación con la población general (Clarke et al., 2021).

Conclusión

El LES es un trastorno autoinmunitario crónico que afecta a múltiples sistemas y órganos, lo que puede resultar en una alta tasa de discapacidad y mortalidad.

Su fisiopatología depende de una intrincada interacción entre factores genéticos, ambientales, hormonales e inmunológicos, los cuales nos ayudan a comprender mejor la enfermedad y sus complicaciones.

Aunque todavía no existe un tratamiento definitivo para el LES, la introducción de corticosteroides e inmunosupresores ha supuesto una modificación significativa de su historia natural. No obstante, el tratamiento debe ser individualizado y requiere de un enfoque integral que incluya medidas como fotoprotección, prevención de la osteoporosis, el síndrome metabólico y las infecciones.

Referencias:

Barber, M. R. W., Drenkard, C., Falasinnu, T., Hoi, A., Mak, A., Kow, N. Y., Svenungsson, E., Peterson, J., Clarke, A. E., & Ramsey-Goldman, R. (2021). Global epidemiology of systemic lupus erythematosus. In *Nature Reviews Rheumatology* (Vol. 17, Issue 9). <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00668-1>

Block, S. R. (2006). A brief history of twins. *Lupus*, 15(2), 61–64. <https://doi.org/10.1191/0961203306lu2263ed>

Cardelli, C., Zucchi, D., Elefante, E., Signorini,

V., Menchini, M., Stagnaro, C., Mosca, M., & Tani, C. (2024). Environment and systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 42(5), 1104–1114. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/17vmqc>

Cervera, R., Khamashta, M. A., Font, J., Doménico Sebastiani, G., Gil, A., Lavilla, P., Doménech, I., Olcay Aydintug, A., Jedryka-Góral, A., De Ramón, E., Galeazzi, M., Haga, H. J., Mathieu, A., Houssiau, F., Ingelmo, M., & Hughes, G. R. V. (1993). Systemic lupus erythematosus: Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (United States)*, 72(2). <https://doi.org/10.1097/00005792-199303000-00005>

Clarke, A. E., Pooley, N., Marjenberg, Z., Langham, J., Nicholson, L., Langham, S., Embleton, N., Wang, X., Desta, B., Barut, V., & Hammond, E. R. (2021). Risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic review and meta-analysis. In *Seminars in Arthritis and Rheumatism* (Vol. 51, Issue 6). <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.09.009>

Cooney, C. M., Bruner, G. R., Aberle, T., Namjou-Khales, B., Myers, L. K., Feo, L., Li, S., D'Souza, A., Ramirez, A., Harley, J. B., & Scofield, R. H. (2009). 46,X,del(X)(q13) Turner's syndrome women with systemic lupus erythematosus in a pedigree multiplex for SLE. *Genes and Immunity*, 10(5). <https://doi.org/10.1038/gene.2009.37>

Cruz-Tapias, P., Castiblanco, J., & Anaya, J.-M. (2013). HLA association with autoimmune diseases. In *Autoimmunity. From Bench to Bedside*. (Issue 1). Dillon, S. P., Kurien, B. T., Li, S., Bruner, G. R., Kaufman, K. M., Harley, J. B., Gaffney, P. M., Wallace, D. J., Weisman, M. H., & Scofield, R. H. (2012). Sex chromosome aneuploidies among men with systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, 38(2–3). <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2011.10.004>

Etchegaray-Morales, I., Jiménez-Herrera, E. A., Mendoza-Pinto, C., Rojas-Villarraga, A., Macías-

- Díaz, S., Osorio-Peña, Á. D., Munguía-Realpozo, P., & García-Carrasco, M. (2021). Helicobacter pylori and its association with autoimmune diseases: systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjögren syndrome. *Journal of Translational Autoimmunity*, 4. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100135>
- Etchegaray-Morales, I., Mendoza-Pinto, C., Munguía-Realpozo, P., Osorio-Peña, Á. D., Ibañez-Ovando, S., Pineda, C., & García-Carrasco, M. (2022). Systemic lupus erythematosus, a leading cause of death in young Mexican females: a nationwide population-based study, 2000–2020. *Rheumatology International*, 42(10). <https://doi.org/10.1007/s00296-022-05154-9>
- Fatoye, F., Gebrye, T., & Mbada, C. (2022). Global and regional prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in low-and-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. In *Rheumatology International* (Vol. 42, Issue 12). <https://doi.org/10.1007/s00296-022-05183-4>
- Furukawa, H., Kawasaki, A., Oka, S., Ito, I., Shimada, K., Sugii, S., Hashimoto, A., Komiya, A., Fukui, N., Kondo, Y., Ito, S., Hayashi, T., Matsumoto, I., Kusaoi, M., Amano, H., Nagai, T., Hirohata, S., Setoguchi, K., Kono, H., ... Tohma, S. (2014). Human leukocyte antigens and systemic lupus erythematosus: A protective role for the HLA-DR6 alleles DRB1*13:02 and *14:03. *PLoS ONE*, 9(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087792>
- García-Carrasco, M., Mendoza-Pinto, C., Escárcega, R. O., Jiménez-Hernández, M., Etchegaray Morales, I., Munguía Realpozo, P., Rebollo-Vázquez, J., Soto-Vega, E., Delezé, M., & Cervera, R. (2009). Osteoporosis in patients with systemic lupus erythematosus. *The Israel Medical Association Journal : IMAJ*, 11(8), 486–491.
- García-Carrasco, M., Mendoza-Pinto, C., Galvez-Romero, J. L., Munguia-Realpozo, P., & Ruíz-Argüelles, A. (Eds.). (2023). *Vitamina D y enfermedades inflamatorias crónicas* (1st ed.). Corinter.
- García-Carrasco, M., Mendoza-Pinto, C., Rojas-Villarraga, A., Molano-González, N., Vallejo-Ruiz, V., Munguía-Realpozo, P., Colombo, A. L., & Cervera, R. (2019). Prevalence of cervical HPV infection in women with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 18, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.09.001>
- Harley, I. T. W., & Sawalha, A. H. (2022). Systemic lupus erythematosus as a genetic disease. *Clinical Immunology*, 236. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.108953>
- Kassi, E., & Moutsatsou, P. (2010). Estrogen receptor signaling and its relationship to cytokines in systemic lupus erythematosus. In *Journal of Biomedicine and Biotechnology* (Vol. 2010). <https://doi.org/10.1155/2010/317452>
- Kavai, M., & Szegedi, G. (2007). Immune complex clearance by monocytes and macrophages in systemic lupus erythematosus. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 6, Issue 7). <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.01.017>
- Kunzler, A., & Tsokos, G. (2023). Infections in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: The Contribution of Primary Immune Defects Versus Treatment-Induced Immunosuppression. *European Journal of Rheumatology*, 10(4). <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2023.23068>
- Lateef, A., & Petri, M. (2017). Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy. In *Rheumatic Disease Clinics of North America* (Vol. 43, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2016.12.009>
- Lee, P. P. W., Lee, T. L., Ho, M. H. K., Wong, W. H. S., & Lau, Y. L. (2007). Recurrent major infections in juvenile-onset systemic lupus erythematosus - A close link with long-term disease damage. *Rheumatology*, 46(8). <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kem102>
- Long, H., Yin, H., Wang, L., Gershwin, M. E., & Lu, Q. (2016). The critical role of epigenetics in systemic lupus erythematosus and autoimmunity.

- In *Journal of Autoimmunity* (Vol. 74). <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.06.020>
- Mak, A., & Kow, N. Y. (2014). The pathology of t cells in systemic lupus erythematosus. In *Journal of Immunology Research* (Vol. 2014). <https://doi.org/10.1155/2014/419029>
- Manolio, T. A., Collins, F. S., Cox, N. J., Goldstein, D. B., Hindorf, L. A., Hunter, D. J., McCarthy, M. I., Ramos, E. M., Cardon, L. R., Chakravarti, A., Cho, J. H., Guttmacher, A. E., Kong, A., Kruglyak, L., Mardis, E., Rotimi, C. N., Slatkin, M., Valle, D., Whittemore, A. S., ... Visscher, P. M. (2009). Finding the missing heritability of complex diseases. In *Nature* (Vol. 461, Issue 7265). <https://doi.org/10.1038/nature08494>
- Manzi, S., Meilahn, E. N., Rairie, J. E., Conte, C. G., Medsger, T. A., Jansen-McWilliams, L., D'Agostino, R. B., & Kuller, L. H. (1997). Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: Comparison with the Framingham study. *American Journal of Epidemiology*, 145(5). <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009122>
- Mendoza-Pinto, C., Etchegaray-Morales, I., Garcia-Carrasco, M., Munguía-Realpozo, P., Méndez-Martínez, S., Osorio-Peña, A. D., & Montiel-Jarquín, Á. J. (2022). Twenty-year trends in all-cause mortality of patients with systemic lupus erythematosus in Mexico: Results from a nationwide health registry. *Lupus*, 31(3). <https://doi.org/10.1177/09612033221078228>
- Mendoza-Pinto, C., García-Carrasco, M., Sandoval-Cruz, H., Escárcega, R. O., Jiménez-Hernández, M., Etchegaray-Morales, I., Soto-Vega, E., Muñoz-Guarneros, M., López-Colombo, A., Delezé-Hinojosa, M., & Cervera, R. (2009). Risks factors for low bone mineral density in premenopausal Mexican women with systemic lupus erythematosus. *Clinical Rheumatology*, 28(1). <https://doi.org/10.1007/s10067-008-0984-z>
- Mendoza-Pinto, C., Rojas-Villarraga, A., Molano-González, N., García-Carrasco, M., Munguía-Realpozo, P., Etchegaray-Morales, I., Morales-Sánchez, H., Berra-Romani, R., & Cervera, R. (2020). Endothelial dysfunction and arterial stiffness in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 297. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.028>
- Mistry, P., & Kaplan, M. J. (2017). Cell death in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clinical Immunology*, 185. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.08.010>
- Moulton, V. R. (2018). Sex hormones in acquired immunity and autoimmune disease. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 9, Issue OCT). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02279>
- Munguía-Realpozo, P., Mendoza-Pinto, C., Etchegaray-Morales, I., Osorio-Peña, A. D., Vélez-Pelcastre, S., Escamilla-Márquez, M. A., Ayón-Aguilar, J., Méndez-Martínez, S., & García-Carrasco, M. (2022). Metabolomic Profile of Insulin Resistance Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Hormone and Metabolic Research*, 55(7). <https://doi.org/10.1055/a-2093-0260>
- Munguia-Realpozo, P., Mendoza-Pinto, C., Sierra Benito, C., Escarcega, R. O., Garcia-Carrasco, M., Mendez Martinez, S., Etchegaray Morales, I., Galvez Romero, J. L., Ruiz-Arguelles, A., & Cervera, R. (2019). Systemic lupus erythematosus and hypertension. *Autoimmunity Reviews*, 18(10). <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102371>
- Niu, Z., Zhang, P., & Tong, Y. (2015). Value of HLA-DR genotype in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: A meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 18(1). <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12528>
- Parks, C. G., D'Aloisio, A. A., & Sandler, D. P. (2016). Early life factors associated with adult-onset systemic lupus erythematosus in women. *Frontiers in Immunology*, 7(MAR). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00103>

- Parks, C. G., de Souza Espindola Santos, A., Barbhaiya, M., & Costenbader, K. H. (2017). Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 31(3). <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.09.005>
- Pisetsky, D. S. (2020). Evolving story of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. In *Journal of Autoimmunity* (Vol. 110). <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102356>
- Pisetsky, D. S., & Lipsky, P. E. (2020). New insights into the role of antinuclear antibodies in systemic lupus erythematosus. In *Nature Reviews Rheumatology* (Vol. 16, Issue 10). <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0480-7>
- Rajaei, E., Jalali, M. T., Shahrabi, S., Asnafi, A. A., & Pezeshki, S. M. S. (2019). HLA's in Autoimmune Diseases: Dependable Diagnostic Biomarkers? *Current Rheumatology Reviews*, 15(4). <https://doi.org/10.2174/1573397115666190115143226>
- Weissmann, G. (2009). Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus as immune complex diseases. In *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* (Vol. 67, Issue 3, pp. 251–253).
- Wu, H., Chang, C., & Lu, Q. (2020). The Epigenetics of Lupus Erythematosus. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1253). https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_7
- Yaniv, G., Twig, G., Shor, D. B. A., Furer, A., Sherer, Y., Mozes, O., Komisar, O., Slonimsky, E., Klang, E., Lotan, E., Welt, M., Marai, I., Shina, A., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2015). A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: A diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. In *Autoimmunity Reviews* (Vol. 14, Issue 1). <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.003>