

Review Article

La influencia del ambiente, el género y las hormonas en el lupus eritematoso sistémico: revisión narrativa de la literatura

Influence of the environment, gender, and hormones on systemic lupus erythematosus: A narrative review

Sergio Durán-Barragán^{a,b}, Juan P. Bátiz-Andrade^{a,b}, Rosal Valenzuela-Marrufo^b, Graciela S. Alarcón^{c,d*}

a Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo-Esquelético (IIRSME), Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Departamento de Clínicas Médicas, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Mexico

b Clínica de Investigación en Reumatología y Obesidad S.C., Guadalajara, Mexico

c Division of Clinical Immunology and Rheumatology, School of Medicine, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA

d Department of Medicine, School of Medicine, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru

Resumen

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune inflamatoria multisistémica de etiología todavía no claramente dilucidada. Se cree que ciertas exposiciones ambientales pueden desencadenar o acelerar la aparición de la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos. Esta revisión narrativa de la literatura aborda los hallazgos más recientes en factores ambientales relacionados con la fisiopatología del lupus eritematoso sistémico y resume brevemente aquellos para los cuales se está comenzando a reunir evidencia sobre su papel en esta enfermedad.

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a multi-systemic inflammatory autoimmune disease whose etiology is incompletely understood. It is thought that certain environmental exposures 'trigger' or accelerate the disease in genetically predisposed individuals. The aim of this narrative review is to provide an overview of the latest findings on established environmental factors related to the pathophysiology of SLE and a brief summary of those for which evidence is beginning to be gathered on their role in SLE.

Abreviaturas: LES, lupus eritematoso sistémico; GWAS, estudios de asociación del genoma completo (*genome-wide association studies*); SNPs, polimorfismos de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphisms*); RR, riesgo relativo (*risk ratio*); IC, intervalo de confianza; dsDNA, ADN de doble cadena; VEB, Virus de Epstein-Bar; HERV, Retrovirus Endógeno Humano; FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante; DHEA, dehidroepiandrosterona; IL, interleucina; TNF, Factor de Necrosis

Tumoral; SLICC, Clínicas de Colaboración Internacional contra el Lupus Sistémico (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*); ACR, Colegio Americano de Reumatología (*American College of Rheumatology*); SDI, Índice de Daño Sistémico (*Systemic Damage Index*); SLEDAI, Índice de Actividad del Lupus Eritematoso Sistémico (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*); ECLAM, Consenso Europeo para la Medición de la Actividad Lúpica (*European Consensus Lupus Activity Measurement*); DAI, Índice de Actividad de la Enfermedad (*Disease Activity Index*); AO, anticonceptivos orales; TRH, terapia de reemplazo hormonal; NHS, Estudio de Salud de las Enfermeras (*Nurses' Health Study*); OR, Razón de Probabilidades (*Odds Ratio*); ADN, Ácido Desoxirribonucleico; ARN, Ácido Ribonucleico; UVR, radiación ultravioleta; UVA, ultravioleta A; UVB, ultravioleta B; IFN, interferón; FPS, factor de protección solar; SiO², sílice; Hg, mercurio; HR, cociente de riesgo (Hazard Ratio); RVD, receptor de vitamina D; NKT, células T asesinas naturales (*Natural Killer T*); LFA, Fundación del Lupus de América (*Lupus Foundation of America*); TEPT, Trastorno por Estrés Postraumático

Palabras clave: Lupus eritematoso sistémico; Ambiente; Hormonas; Sexo

Keywords: Systemic lupus erythematosus; Environment; Hormones; Sex

Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica crónica compleja que puede afectar prácticamente a cualquier sistema orgánico del cuerpo. Su etiología sigue siendo desconocida, pero posiblemente se debe a una pérdida de tolerancia inmunológica a los autoantígenos y a una autoinmunidad inducida en individuos predispuestos genéticamente; esto es inducido por una interacción compleja entre una depuración defectuosa de desechos apoptóticos y complejos inmunes junto con trampas extracelulares de neutrófilos, percepción de ácidos nucleicos, alteración de la biología de los linfocitos, y vías del interferón que son desencadenadas por la exposición a algunos factores ambientales.

La asociación de varios genes con una predisposición a desarrollar LES ha sido claramente establecida; estos genes por lo general codifican para componentes inmunes tales como *HLA-DRB1*B8*, *HLA-DRB1*DR3*, *HLA-DRB1*DR2*, *IRF5*, *ITGAM*, *STAT4*, *BLK* y *CTLA4*, entre otros.¹ Estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés) han identificado más de 100² polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés) que desempeñan un papel en la patogénesis del LES y también contribuyen a la aparición de la enfermedad y a las manifestaciones clínicas.^{3,4} En conjunto, explican la heredabilidad del LES hasta en un 47% de los pacientes y una tasa de concordancia por pares que varía entre 11% y 50% en los gemelos monocigóticos.⁵⁻⁹ La penetrancia de la enfermedad se ha determinado en múltiples estudios. Un estudio familiar basado en la población que se llevó a cabo en la Base de Datos de Investigación del Seguro Nacional de Salud de Taiwán (*Taiwan National Health Insurance Research Database*) e incluyó a 23.658.577 individuos, encontró que el hecho de tener un familiar de primer grado afectado por LES dio lugar a un riesgo relativo ajustado (RR) de 16,92 [Intervalo de

Confianza (IC) del 95% 15,23-18,80], mientras que los gemelos de pacientes con LES tienen un RR de 315,94 (IC 95% 210,66-473,82) de desarrollar la enfermedad. El hecho de tener padres afectados tuvo un RR de desarrollar LES de 14,42 (IC 95% 12,45-16,70) y de tener hermanos afectados de 23,68 (IC 95% 20,13-27,84).⁹ La penetrancia de la enfermedad relativamente baja implica que los factores ambientales y cambios epigenéticos desempeñan papeles importantes en la etiología del LES.¹⁰ Cabe destacar que en el mismo estudio se encontró que los conyugues tenían un RR de 4,44 (IC 95% 2,38-8,30) aunque compartían factores ambientales, pero no genéticos. Los anticuerpos anti-ADN de doble cadena (dsDNA, *Anti- double-stranded DNA*) también están presentes con mayor frecuencia en los trabajadores de laboratorio que manipulan muestras de pacientes con LES, comparados con grupos con baja exposición.¹¹ En otro estudio realizado en Taiwán, se encontró una pequeña, pero estadísticamente significativa mayor frecuencia de lupus en los perros cuyos propietarios eran pacientes con LES.¹² Estas observaciones respaldan aún más el papel de un factor ambiental y, posiblemente transmisible, en el desarrollo del LES.

Algunos de los factores ambientales establecidos involucrados en la fisiopatología del LES incluyen hormonas y género, medicamentos, exposición a la luz UV, y ciertas infecciones virales tales como el Virus de Epstein-Bar (VEB), Retrovirus y el Retrovirus Endógeno Humano (HERV) (Tablas 1 y 2 **Tablas 1 y 2**).

Esta monografía estará enfocada en los últimos hallazgos sobre los factores hormonales establecidos y otros factores ambientales relacionados con la fisiopatología del LES.

Métodos

Realizamos una búsqueda bibliográfica en PubMed utilizando los siguientes términos de Encabezamientos de Temas Médicos (MeSH, *Medical Subject Headings*) "systemic lupus erythematosus" AND "Environment" OR "Hormones" OR "Sex". Se tuvieron en cuenta los artículos en inglés. No se aplicaron restricciones en cuanto a la fecha de publicación. Las referencias de los artículos incluidos fueron analizadas en busca de literatura relevante adicional.

Epidemiología

El lupus está distribuido en todo el mundo con una predilección significativa por las mujeres en edad fértil con una proporción de mujeres:hombres hasta de 13:1 en este grupo etario mientras que es de solo 2:1 en niños y en personas mayores.¹³⁻¹⁵ El LES se presenta en todas las etnias, pero es más prevalente en las personas no caucásicas. Aunque la prevalencia en Europa y en los Estados Unidos es más alta en las personas de ascendencia africana, el LES es poco frecuente en África^{6,17}; esto se ha denominado el gradiente africano, para el cual no ha surgido una explicación clara.¹⁸ El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades reporta una prevalencia estimada de aproximadamente 322.000 casos probables o definitivos de LES, más alta en los afroamericanos, los indios americanos y los nativos de Alaska.^{15,19,20}

Estudios recientes han demostrado que los afroamericanos y los hispano-estadounidenses también tienden a experimentar peores desenlaces de la enfermedad ²¹; sin embargo,

cuando se tienen en cuenta los factores socioeconómicos, la variable raza/etnia deja de ser significativa en el análisis multivariable.²²

Factores de género, hormonales y reproductivos

A pesar de que el mecanismo no se comprende completamente, epidemiológicamente el desarrollo y la severidad del LES parecen estar influenciados por las hormonas esteroideas, ya que el 90% de los pacientes con LES son mujeres, especialmente durante sus años fértiles; el LES también es más frecuente en los hombres con el síndrome de Klinefelter (14 veces más frecuente en comparación con los hombres que no tienen LES).²³ Algunos pacientes con síndrome de Klinefelter exhiben algunos hallazgos bioquímicos típicos, incluyendo bajos niveles séricos de testosterona total y libre, y altas concentraciones de hormona foliculoestimulante (FSH), de hormona luteinizante (LH) y de estradiol sérico.

Dehidroepiandrosterona (DHEA)

La dehidroepiandrosterona (DHEA), también conocida como 5-androsten-3 β -ol-17-ona o diandrona,²⁴ es un importante precursor tanto de los estrógenos como de los andrógenos a través de la conversión periférica.²⁵

Las mujeres con LES tienden a tener niveles más bajos de andrógenos, estradiol más alto, DHEA y DHEA-S (su metabolito) más bajos, independientemente del uso de corticosteroides.²⁶

Varios ensayos clínicos aleatorizados utilizando DHEA en mujeres con LES mostraron una modesta mejoría de la actividad de la enfermedad junto con una mejoría de la densidad ósea.^{27,28}

Testosterona

La testosterona se produce en hombres y mujeres, ya que esta hormona es el precursor inmediato del estradiol. Los hombres tienen una concentración sérica aproximadamente siete a ocho veces mayor que la de las mujeres y está ampliamente aceptado que la testosterona tiene algunos efectos inmunosupresores.²⁹

Como las mujeres con LES por lo general tienen niveles séricos de testosterona más bajos, se ha sugerido que la testosterona podría tener un efecto protector para el inicio del LES.^{30–32} En un metaanálisis²⁶ se encontró que las mujeres con LES tenían niveles de testosterona reducidos en comparación con los controles (ocho estudios de LES que solamente incluyeron a mujeres). En contraste, no se encontró una supresión significativa de testosterona en pacientes masculinos con LES (4 de 11 estudios de LES que solamente incluyeron a hombres). Los andrógenos pueden alterar la función del sistema inmunológico periférico mediante los efectos ejercidos durante el proceso de maduración de los timocitos, así como por un aumento de la producción de interleucina (IL) 2,³³ una citoquina que se ha descrito que funciona anormalmente en el LES.³⁴ No se sabe si el estado de andrógenos anormalmente bajos es primario o secundario a respuestas anormales de prolactina.

Mientras que los niveles séricos de testosterona podrían estar vinculados con la aparición del LES, los andrógenos no parecen estar implicados en la mortalidad por LES, ya que las tasas de supervivencia son comparables tanto en hombres como en mujeres con LES.³⁵⁻⁴⁰

Estrógenos

El estradiol y la estrona son las hormonas estrogénicas más representativas y se obtienen a partir de la aromatización enzimática de la testosterona y la androstenediona, respectivamente. El estradiol es aproximadamente diez veces más potente que la estrona y es el estrógeno predominante en el suero.

Debido a que tanto el inicio como las exacerbaciones del LES se han asociado con altos niveles séricos de estradiol, el consumo de anticonceptivos orales y los cambios hormonales en el ciclo menstrual,^{41,42} los estrógenos constituyen la explicación más obvia y sencilla del sesgo de género.

En numerosos estudios se han demostrado niveles séricos de estradiol más altos en pacientes femeninas con LES en comparación con los controles sanos equiparados por edad⁴³⁻⁴⁵, aunque en algunos otros no se han encontrado diferencias significativas.⁴⁶⁻⁴⁸ Sin embargo, un metaanálisis de estos estudios reveló niveles de estrógeno significativamente más altos en las pacientes con LES comparados con los controles en el grupo de solo mujeres, pero ninguna diferencia significativa en los niveles séricos de estradiol respecto al grupo de pacientes con lupus conformado únicamente por hombres.²⁶

Los mecanismos involucrados incluyen los efectos de los estrógenos sobre las citoquinas y la función de las células B,³³ la supresión de la producción de IL-2⁴⁹ y del Factor de Necrosis Tumoral (TNF)-alfa⁵⁰ por parte de los linfocitos, y la expresión del ARNm de algunos HERV.⁵¹

Progesterona

La progesterona es un precursor de la testosterona y el estradiol y desempeña un papel importante en el embarazo. Su concentración en el suero es altamente variable en las mujeres no embarazadas, y los niveles máximos se encuentran en la segunda mitad del ciclo menstrual (fase lútea) (1,7-5,2 µg/cm³).⁵²

Es reconocido que las variaciones en los niveles de progesterona durante el ciclo menstrual y el embarazo generan cambios reversibles en el sistema inmunológico; sin embargo, no está claro si estos cambios se correlacionan con un mayor riesgo de enfermedades autoinmunes.⁵³

Los fenómenos inmunomoduladores en los cuales está implicada la progesterona son la modulación de la respuesta inmune materna⁵⁴ y la supresión de la respuesta inflamatoria.⁵⁵ En cuanto al sistema inmunológico materno, el feto es reconocido como un semi-aloinjerto, que da lugar a una regulación al alza de los receptores de progesterona sobre los linfocitos activados en medio de las células de la placenta y las células CD56⁺ deciduales. En el contexto de la concentración sérica de progesterona en el embarazo, la tolerancia inmunológica es llevada a cabo por estas células, al sintetizar un mediador denominado

factor de bloqueo inducido por progesterona, que afecta a las células B induciendo la producción de anticuerpos no citotóxicos, inhibiendo las células NK y ejerciendo una acción sinérgica con la prostaglandina E2 y modificando el perfil de secreción de citoquinas por los linfocitos activados: aumento de la producción de interleucinas no inflamatorias y reducción de la producción de citoquinas inflamatorias.⁵⁵

No son muchos los estudios que han examinado sistemáticamente los niveles séricos de progesterona en los pacientes adultos con LES, y para complicar aún más las cosas, solo un estudio⁵⁶ tuvo en cuenta las variables del ciclo menstrual, demostrando que la progesterona disminuye en la fase lútea en las mujeres fértiles con LES en comparación con los controles sanos. Por lo tanto, la evidencia es insuficiente y contradictoria. Como ejemplo, una evaluación de 94 pacientes femeninas con LES (promedio de edad de $29,2 \pm 7,0$ años) reportó que en la mitad de las pacientes adultas con LES (52%) se encontraron niveles de progesterona anormalmente bajos.⁵⁷ No obstante, en otro estudio de 128 pacientes con lupus y 96 controles, no se encontraron diferencias en los niveles séricos de progesterona entre los controles y las pacientes con LES con ciclos menstruales regulares; sin embargo, los niveles de progesterona estuvieron significativamente elevados en las pacientes postmenopáusicas con LES en comparación con sus controles equiparados (valor- $p < 0,05$).⁴⁵

Algunos informes sobre la relación entre la progesterona y el LES, y varias revisiones de hormonas pueden sugerir, que si está presente, la progesterona desempeña un papel menor en la patogénesis del LES. Se necesitarían más investigaciones con muestras más grandes para determinar con certeza su papel.

Prolactina

La prolactina es una hormona polipeptídica secretada por los lactotrofos hipofisarios y es inhibida por la actividad dopaminérgica. También puede ser producida por otros tejidos, desempeñando un papel de citoquina que promueve tanto la inmunidad celular como la humoral.⁵⁸

Se han observado niveles elevados de prolactina en 20–30% de los pacientes con LES, específicamente en aquellos con enfermedad activa.⁵⁹ Se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles de prolactina y algunos marcadores de actividad de la enfermedad en pacientes con LES, en particular, anticuerpos anti-dsDNA y anticardiolipina, velocidad de sedimentación globular, anemia e hipocomplementemia.⁶⁰ Más aún, los niveles bajos de prolactina se han relacionado con remisión de la enfermedad.⁶¹ La prolactina al parecer precede a las crisis de LES promoviendo un microambiente inflamatorio,⁶² posiblemente al disminuir la función supresora ejercida por las células Treg sobre las células Teff.⁶³ Independientemente de los factores de riesgo de los pacientes, los niveles elevados de prolactina se han asociado con un alto deterioro de la enfermedad según lo medido por el Índice de daño (SDI) de las Clínicas de Colaboración Internacional contra el Lupus Sistémico/Colegio Americano de Reumatología (SLICC/ACR)⁶⁴ Un metaanálisis que incluyó 303 estudios, demostró una correlación entre los niveles elevados de prolactina y la actividad de la enfermedad establecida ya sea con el Índice de Actividad del Lupus

Eritematoso Sistémico (SLEDAI) el Consenso Europeo para la Medición de la Actividad Lúpica (ECLAM), o el Índice de Actividad de la Enfermedad (DAI).⁶⁵

En estudios epidemiológicos en pacientes embarazadas con LES, en quienes se encuentran altos niveles fisiológicos de prolactina, alrededor del 50% de estas pacientes tienen una enfermedad activa. Más aún, en un estudio de 15 mujeres embarazadas, los niveles elevados de prolactina se asociaron también con positividad del anticoagulante lúpico y con peores desenlaces materno-fetales.⁶⁶

Anticoncepción oral y terapia de reemplazo hormonal.

La menarquia temprana, el uso de anticonceptivos orales (AO), la menopausia temprana, la menopausia quirúrgica, y el uso de hormonas en la postmenopausia se han asociado con un mayor riesgo de presentar LES, como se demostró en el Estudio de Salud de las Enfermeras (NHS) y en el NHSII, que incluyó a 121 701 enfermeras mujeres de los Estados Unidos en 1976 y a 116 430 en 1989, respectivamente. El uso de AO aumentó en 1.5 veces el riesgo de desarrollar LES (IC 95% 1,10-2,10). Este riesgo fue mayor en aquellas pacientes con menos de dos años de exposición (RR 1,9, IC 95% 1,30-2,8), mientras que, paradójicamente, aquellas que llevaban entre dos y cinco años de uso actual, tenían un riesgo más bajo, pero aún significativo, de desarrollar LES (RR 1,6, IC 95% 1,10-2,5).⁶⁷

El uso anterior de AO se ha asociado con un riesgo marginalmente mayor de desarrollar LES. En comparación con las que nunca utilizaron AO, y después de hacer los ajustes por edad y el uso alguna vez de hormonas en la postmenopausia, el riesgo relativo para las usuarias de AO fue de 1,40 (IC 95% 0,90-2,10). No se observó ninguna relación entre la duración del uso de AO o el tiempo transcurrido desde el primer uso y el riesgo de desarrollar LES.⁶⁸

El uso actual de AO que contienen etinilestradiol combinado con progestágenos se ha asociado con la incidencia de LES. Se ha encontrado un mayor riesgo en las usuarias a corto plazo (RR 2,52, IC 95% 1,14-5,57) en comparación con las usuarias actuales durante un período más prolongado (RR 1,45, IC 95% 1,06-1,99) y que aumenta con la dosis de etinilestradiol (RR 1,42, 1,63, y 2,92 para < o = 30, 31-49 y 50 microgramos, respectivamente).⁶⁹ Interesantemente, en un estudio de casos y controles que incluyó a 545 pacientes con LES, las preparaciones de progestágenos proporcionaron un efecto protector cuando fueron administradas solas (sin estrógenos) [Razón de probabilidades (OR, *Odds Ratio*) 0.39 en comparación con los controles equiparados, valor-*p* = 0,05].⁷⁰

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) también se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar LES (RR: 1,96; IC 95%: 1,51-2,56; valor-*p* <0,001).⁷¹ En las cohortes NHS y NHSII, la exposición a la TRH también se asoció con un mayor riesgo de LES (RR 1,90, IC 95% 1,20-3,10). El RR fue mayor si la exposición a la TRH se produjo durante cinco años o más (RR 2,00, IC 95% 1,10-3,60) en comparación con una exposición más corta, <5 años (RR 1,80, IC 95% 1,00-3,00).⁶⁷

Infecciones

Las infecciones causadas por el VEB, Parvovirus B19, y HERV han estado vinculadas con la patogénesis del LES, mientras que en la actualidad se están recopilando datos de otros agentes infecciosos, tales como el citomegalovirus, el virus de la hepatitis C y algunos agentes bacterianos tales como el vibrio cholera y los estreptococos del grupo A. Los datos sugieren que todos ellos pueden desempeñar un papel en la patogénesis del LES al inducir una inmunidad innata y adaptativa aberrante, dando lugar a una pérdida de tolerancia a los autoantígenos; sin embargo, las asociaciones del citomegalovirus, el virus de la hepatitis C, el vibrio cholera y los estreptococos del grupo A con el desarrollo del LES todavía no han sido establecidas por completo.⁷²

Aunque muchos de los mecanismos mediante los cuales los agentes virales están involucrados en el desarrollo del LES siguen siendo desconocidos, existen algunos mecanismos por los cuales estos agentes pueden mediar en la patogénesis del LES: Mimetización molecular (activación de células T autorreactivas a través de antígenos exógenos que tienen similitudes con los autoantígenos), diseminación de epítomos (la diversificación de la especificidad del epítomo a partir de la respuesta inmune específica del epítomo dominante enfocada inicialmente), producción de superantígenos por el virus que da lugar a la activación de células T con diversas especificidades antigénicas (debido a la falta de especificidad del superantígeno), activación inespecífica (en la que las células T pre-cebadas son activadas por las células presentadoras de antígenos en un ambiente con altas concentraciones de citoquinas, dando lugar a un daño colateral a las células vecinas no infectadas y a la activación de las respuestas autoinmunes), infección viral persistente (que causa una estimulación inmunológica constante y un aumento de la producción de autoanticuerpos e inmunocomplejos circulantes), y una apoptosis alterada y deficiencia en la eliminación (que da lugar a la producción de anticuerpos contra las estructuras del núcleo, a través de la señalización de las células B del material nuclear acumulado por una eliminación insuficiente de los agentes infecciosos y las células apoptóticas).⁷²

Virus de Epstein Bar

Estudios epidemiológicos de pacientes con LES han demostrado que dichos pacientes tienen tasas de más altas de seroconversión del VEB,⁷³⁻⁷⁵ y en particular contra sus antígenos tempranos en comparación con los controles, OR 5,77 (IC 95% 2,80-11,60 valor- $p=0,001$)^{74,76,77}; estos datos sugieren una activación recurrente del VEB.

Los mecanismos mediante los cuales el VEB está involucrado en la patogénesis del LES pueden incluir la interacción de los siguientes factores⁷⁸: los antígenos del VEB exhiben un mimetismo molecular estructural con los antígenos comunes del LES; apoptosis alterada y aumento de la señalización de las células B liderada por algunas de las proteínas del VEB que tienen efectos funcionales en el sistema inmunológico humano; infección viral persistente, como lo indican las cargas virales más altas observadas en los pacientes con LES; transactivación de superantígenos (tales como *HERV-K18*) mediante infección latente de células B con el VEB, e hipometilación del ADN con un aumento de la expresión de *HERV-E4*, produciendo anticuerpos contra los retrovirus endógenos, incluyendo las regiones de proteínas homólogas a los antígenos nucleares,⁷⁹⁻⁸¹ y una alteración de las células T CD8⁺ citotóxicas y una producción irregular de citoquinas en las células

dendríticas plasmacitoides y en las células T CD69⁺ CD4⁺ en respuesta al VEB, que conllevan potencialmente a una apoptosis alterada y a una eliminación deficiente.⁸²⁻⁸⁴

Además, los estudios en niños y adultos han respaldado aún más el hecho de que la infección por el VEB puede ser un desencadenante del inicio y los brotes de LES, ya que en las cohortes grandes ambos parecen estar precedidos por una reactivación del VEB.^{84,85}

Retrovirus

En varios estudios se ha reportado la asociación entre los HERV y el LES^{80,86-89}; se ha propuesto como un puente molecular entre los factores genéticos y ambientales en las enfermedades autoinmunes.

Los retrovirus son pequeños virus que se replican únicamente mediante la inversión de la red normal de información genética del ADN al ARN, definida como transcripción inversa. Debido a mutaciones en los genes esenciales, algunos retrovirus han quedado atrapados e integrados en el genoma humano desde hace 30 a 40 millones de años y han estado presentes en los primates superiores con la excepción de los gorilas.⁸⁷ Estos elementos derivados de los retrovirus, denominados HERV, comprenden alrededor del 8% del genoma humano⁹⁰ y se encuentran en todas las células humanas aunque pueden expresarse diferencialmente. Muchos HERV se expresan durante la embriogénesis y posteriormente están silenciados epigenéticamente.⁹¹

Los HERV tienen las estructuras básicas de los retrovirus infecciosos, pero se transmiten genéticamente en una ruta Mendeliana clásica a través de la línea germinal como ADN proviral⁹² en contraste con los retrovirus humanos exógenos que son infecciosos y tienen un ciclo de replicación.

Los pacientes con LES han presentado niveles de hipometilación de algunas familias de HERV (*HERV-E*, *HERV-K*) en sus linfocitos en comparación con los controles.⁸⁸ Algunos HERV específicos implicados en el lupus son: *HRES-1*, *HERV-R (ERV-3)*, *HERV-E 4-1*, *HERV-K10/HERV-K18*.⁹³

Los factores involucrados en la hipometilación de los HERV y la desacetilación de las histonas incluyen las infecciones, la exposición a radiación UV, agentes químicos, estrés y hormonas tales como el estradiol.⁸⁰ Se ha documentado la expresión de proteínas de HERV con mimetismo funcional y molecular, mientras que los ácidos nucleicos derivados de HERV acumulados estimulan la producción de interferón y de anticuerpos anti-DNA en el LES.^{89,93}

La falta de progreso en la investigación de los HERV y el LES se puede explicar principalmente debido a la falta de herramientas para analizar la expresión del HERV proviral autónomo específico del locus en todo el genoma. Sin embargo, una novedosa herramienta bioinformática de código abierto denominada ERVmap, ha permitido recientemente la realización de un estudio de cohorte, en el cual se examinó la secuenciación del ARN de las células mononucleares obtenidas de la sangre periférica de pacientes femeninas con LES y de los controles equiparados. En esta cohorte, se identificó claramente que 124 HERV se encontraban significativamente elevados en las células

mononucleares de la sangre periférica de las pacientes con LES en comparación con los controles sanos, pero ninguno fue reprimido. Las pacientes con LES expresaron niveles más altos de transcripciones de HERV en su conjunto, al igual que en el locus individual, y la expresión de los HERV separó en gran medida a las pacientes con LES de los controles sanos.⁹⁴

Factores de riesgo ambientales

Radiación ultravioleta (RUV)

Se ha establecido que la RUV exacerba las lesiones cutáneas pre-existentes y nuevas, y que la fotosensibilidad es uno de los criterios de clasificación establecidos por el ACR para el LES. Sin embargo, aún no está claro si la RUV induce el desarrollo de la enfermedad.⁹⁵ Solo unos pocos estudios han examinado la exposición a la RUV y el riesgo de LES, con una posible inexactitud en la evaluación de la exposición y sesgo de tiempo, dado que la fotosensibilidad debida al LES puede estar presente mucho antes de que se establezca su diagnóstico.⁹⁶

La intensidad de la RUV está influenciada por la atmósfera, la latitud, la altitud, el tiempo, y otros factores tales como la presencia de nubosidad, reflexión y profundidad del agua. La radiación UVA (320–400 nm), y UVB (290–320 nm) penetra en la capa de ozono de la tierra, mientras que la radiación UVC (200–290 nm) está completamente bloqueada. Aproximadamente el 10% de la radiación UVB llega a la dermis superior, además de que 30–50% de la luz visible y la radiación UVA llegan a la dermis más profunda.⁹⁷ Estudios experimentales sugieren que la radiación UVA y UVB da lugar a la inducción de especies reactivas de oxígeno, aumento del interferón (IFN)-alfa en el suero, desregulación de la apoptosis, disfunción fagocítica, desactivación de la función de las células de Langerhans como células presentadoras de antígenos, dando lugar a daño del ADN, producción de autoantígenos y las consiguientes manifestaciones clínicas.⁹⁸

La recomendación general para prevenir las lesiones cutáneas inducidas por UVR en el LES requiere orientación acerca de evitar la exposición excesiva al sol, la aplicación correcta del protector solar y el uso de ropa protectora. Se ha demostrado que las medidas de fotoprotección son beneficiosas para los pacientes con LES cuando se usan en forma correcta, incluyendo el uso de protector solar a prueba de agua con protección de amplio espectro. Estos productos se deben aplicar cada dos horas al estar al aire libre, 15 min antes de la exposición al sol, y en una cantidad apropiada para cubrir la superficie de la piel expuesta (2 mg/cm²).⁹⁹ Un hombre de tamaño promedio en unas vacaciones en la playa requeriría aproximadamente 30 mL de protector solar por día para alcanzar la concentración deseada.

Como la relación entre el Factor de Protección Solar (FPS) eficaz y la cantidad de protector aplicada no es lineal sino logarítmica,¹⁰⁰ el utilizar solo la mitad de la cantidad adecuada (1 mg/cm²) solo proporcionará aproximadamente un tercio del FPS. Debido a que la mayoría de las personas no se aplican una cantidad tan grande,¹⁰¹ se aconseja los protectores solares con un FPS 30 o más alto o, como alternativa, la doble aplicación.

Factores ocupacionales y contaminantes

Sílice y silicatos

La sílice (SiO_2) es un óxido de silicio que se encuentra comúnmente en la naturaleza como cuarzo. En los entornos ocupacionales, en los que los materiales que contienen sílice cristalina son reducidos a polvo (tales como operaciones de minería/construcción de túneles), la exposición a la sílice cristalina respirable (de tamaño $<10\ \mu\text{m}$) se produce con frecuencia. La inhalación del polvo de sílice cristalina puede dar lugar a la silicosis, que consiste en el depósito de partículas de sílice en los alvéolos pulmonares, de los cuales no pueden ser eliminadas. Esto induce una respuesta inflamatoria en cascada iniciada por macrófagos; esta respuesta conduce finalmente a fibrosis pulmonar y a las lesiones nodulares características de la enfermedad.¹⁰²

No está claro si la inflamación y la fibrosis inducidas por la sílice contribuyen al desarrollo de autoinmunidad.¹⁰³ Sin embargo, la inhalación de polvo que contiene sílice cristalina está asociada epidemiológicamente con enfermedades autoinmunes. Tres estudios poblacionales de casos y controles con una metodología similar han encontrado más pacientes con LES que tienen antecedentes de exposición a la sílice que sus respectivos controles; en el sureste de los Estados Unidos¹⁰⁴ (OR 2,10, IC 95% 1,10-4,0), en Canadá¹⁰⁵ (OR 2,10, IC 95% 1,10-3,90) y en los barrios afroamericanos de Boston¹⁰⁶ (OR 4,30, IC 95% 1,70-11,20). Los tres estudios de casos y controles encontraron un riesgo de exposición dependiente de la dosis.

Si bien algunos estudios en modelos animales sugieren que la génesis de la autoinmunidad está relacionada con la participación del sistema inmunológico innato (que da lugar a la producción de citoquinas proinflamatorias) y la activación de la inmunidad adaptativa (inducida por inflamación pulmonar), el mecanismo exacto por el cual la sílice está implicada en la ruptura de la tolerancia inmunológica en el LES sigue siendo desconocido.¹⁰³

Mercurio

El mercurio (Hg) es un factor ambiental del cual se ha reportado que está vinculado con autoinmunidad. El Hg se encuentra en las amalgamas dentales, en algunas vacunas, en los mariscos, y en algunas exposiciones ocupacionales.

En estudios experimentales en modelos murinos, la exposición al Hg inorgánico desencadenó un síndrome similar al lupus. Sin embargo, la evidencia en humanos parece ser contradictoria. Aunque en la actualidad no hay ninguna evidencia que implique un papel de la exposición al Hg de las amalgamas dentales en el desarrollo o la perpetuación de la enfermedad autoinmune, algunos estudios han demostrado consistentemente una correlación positiva entre la exposición ocupacional al mercurio en la extracción del oro y las concentraciones de autoanticuerpos. Adicionalmente, hay algunos informes de individuos con enfermedades autoinmunes que tienen concentraciones más altas de Hg en sangre en comparación con los controles sanos.

El Hg que se encuentra en su forma inorgánica puede perpetuar los marcadores de autoinmunidad en un grado mayor que el que está en su forma orgánica, aunque se

requiere más investigación para determinar su impacto en los desenlaces en los seres humanos.¹⁰⁷

Factores ocupacionales

Los estudios epidemiológicos para factores ocupacionales no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a solventes y pesticidas y el LES: OR de 1,0 (IC 95% 0,60-1,60) y OR de 1,40 (IC 95% 0,70-2,60), respectivamente.^{106,108}

Después de que el Departamento de Salud de Arizona planteo sus inquietudes acerca de un posible exceso de prevalencia del LES debido a contaminación en la zona, se llevó a cabo un estudio de casos y controles. Si bien se observaron niveles más altos de pesticidas organoclorados y organofosforados en sangre tanto en los controles como en los casos, no se encontró una asociación estadística entre los niveles elevados de pesticidas y el estado de enfermedad.¹⁰⁹ Otro estudio de casos y controles en Carolina del Norte y Carolina del Sur,¹⁰⁸ diseñado para investigar las asociaciones de la exposición ocupacional, tampoco encontró ninguna asociación entre la exposición a pesticidas y el LES (OR 0,77, IC 95% 0,34-1,80).

Factores de estilo de vida y comportamiento

Tabaquismo

Se han informado asociaciones fuertes y específicas entre el tabaquismo y el riesgo de LES, que sugieren que el consumo de cigarrillos está involucrado en la patogénesis del LES. En las cohortes NHS y NHSII, entre 286 casos de LES, el 45% de las mujeres había fumado alguna vez, de las cuales el 51% fumaba actualmente. En comparación con las que nunca fumaron, las fumadoras actuales tenían anticuerpos anti-dsDNA elevados [Cociente de Riesgo (HR) 1,86, IC 95% 1,14-3,04], mientras que las exfumadoras no (HR 1,31, IC 95% 0,85-2,00). Las mujeres que fumaron >10 paquetes-años (vs. las que nunca fumaron) tenían anticuerpos anti-dsDNA elevados (HR 1,60, IC 95% 1,04-2,45) comparadas con aquellas que nunca fumaron.¹¹⁰

Un metaanálisis que incluyó nueve estudios (siete estudios de casos y controles y dos estudios de cohorte) reveló una asociación entre el tabaquismo actual y el desarrollo de LES (OR 1,50, IC 95% 1,09-2,08).¹¹¹

El estado de fumador es un factor asociado importante para la aparición del LES; los fumadores de cigarrillo antes del inicio del LES tienen un OR de 6,69 (IC 95% 2,59-17,28, valor- p <0,001) mientras que los exfumadores antes del inicio del LES tienen un OR de 3,62 (IC 95% 1,22-10,70, valor- p = 0,02)¹¹²; sin embargo, la ocurrencia de LES y el estatus de tabaquismo anterior no fue estadísticamente significativa (OR 1,39, IC 95% 0,95-2,08) en un metaanálisis bayesiano multivariado con 3234 individuos que desarrollaron LES y 288.336 sujetos de control, pero se confirmó la asociación entre la ocurrencia de LES y el estado de tabaquismo actual (OR 1,54, IC 95% 1,06-2,25).¹¹³

La inhalación de tabaco también se ha asociado con un mayor riesgo de LES, en un estudio de casos y controles en una población japonesa, los individuos que inhalan ya sea a niveles

moderados o profundos presentan un mayor riesgo de desarrollar LES (OR 3,73, IC 95% 1,46- 9,94; OR 3,06, IC 95% 1,81-5,15, respectivamente).¹¹⁴

Los posibles mecanismos biológicos que vinculan el tabaquismo con el riesgo de presentar LES, incluyen efectos sobre las células T y B, citoquinas inflamatorias, estrés oxidativo, y la formación de segmentos de ADN de vida corta.¹¹⁵

El consumo de cigarrillo aumenta la expresión del receptor de membrana Fas (CD95) en las superficies celulares de los linfocitos B y T CD4,¹¹⁶ un receptor de membrana que transmite señales de apoptosis en los linfocitos, haciéndolos más susceptibles a las señales apoptóticas. Esto potencialmente induce una autoinmunidad al sobrecargar los mecanismos de depuración del material apoptótico, que no están destinados para manejar una eliminación excesiva.

El humo de los cigarrillos contiene altas concentraciones de radicales libres y también puede activar fuentes endógenas de estos radicales. Ambas fuentes están fuertemente implicadas en la patogénesis del LES.^{117,118} Los radicales libres también interactúan con el ADN y originan cambios epigenéticos al igual que mutaciones.¹¹⁹ Las modificaciones epigenéticas son heredables de un ciclo celular al siguiente, regulan la transcripción del ADN, pero no alteran la secuencia de nucleótidos y son potencialmente reversibles.¹²⁰ Como solo es necesario que un pequeño subconjunto específico de genes sea expresado en una determinada célula humana, debe existir algún tipo de sistema regulador para controlar cuáles genes están expuestos y abiertos a la transcripción, y cuándo. Se sabe que dos de los principales mecanismos de regulación epigenética, la metilación y la acetilación, son influenciados por factores ambientales ¹²¹ y se han descrito muchos cambios epigenéticos como resultado de la exposición al humo del cigarrillo.¹²² Por lo tanto, es muy posible que los efectos inductores de autoinmunidad del humo del cigarrillo actúen mediante modificaciones epigenéticas, aunque hasta la fecha esto no ha sido bien estudiado ni definido.

Consumo de alcohol

Algunos estudios sugieren que el consumo moderado de alcohol puede tener un efecto protector contra el desarrollo de LES, aunque esto sigue siendo debatido..^{123,124}

Una revisión sugiere que un sesgo protopático podría explicar la asociación: el consumo de alcohol antes del diagnóstico de LES no está asociado con el riesgo de LES, y los individuos que desarrollan LES son más propensos a dejar de beber.¹²⁴

Una revisión sistemática de seis estudios de casos y controles y un estudio de cohorte que analizó la asociación entre el consumo de alcohol previo al diagnóstico y el riesgo de presentar LES concluyó que podría existir un papel protector (OR 0,72, IC 95% 0,54-0,95) en los pacientes que consumieron alcohol durante <10 años pero no encontró ninguna asociación entre el consumo moderado de alcohol y el LES (OR 0,78, IC 95% 0,49-1,24). Con un análisis de sensibilidad que excluyó un estudio, el OR resultó ser de 0,66 (IC 95% 0,49-0,89) en el mismo subgrupo.¹²⁵

Factores dietéticos y nutricionales

Vitamina D

A pesar de que la UVR solar puede causar brotes de enfermedad de LES, es la principal fuente de producción de vitamina D.¹²⁶

Durante las últimas décadas se ha reconocido cada vez más que la vitamina D ejerce algún impacto sobre el sistema inmunológico. Los roles que la vitamina D desempeña respecto a la activación inmunológica para combatir la infección, así como en la mediación de enfermedades autoinmunes han sido estudiados progresivamente. La vitamina D afecta las funciones inmunológicas dependiendo del contexto de la respuesta inmune, de tal manera que su acción supresora o estimulante ofrece resultados fisiológicamente apropiados e inmunológicamente ventajosos

Las propiedades inmunomoduladoras de la vitamina D son mediadas por el receptor de la vitamina D3 (RVD), un miembro de la superfamilia de los receptores nucleares, en múltiples linajes de células inmunológicas que incluyen monocitos, células dendríticas y células T activadas.¹²⁷

In vitro, la vitamina D ejerce un efecto antiinflamatorio y antiproliferativo al promover una polarización de Th1 aTh2 así como de Th17 al estado Treg¹²⁸ y también afecta el desarrollo y la función de las células T naturales asesinas (NKT, en inglés, *Natural Killer T cells*).¹²⁹

La deficiencia de vitamina D es común en los pacientes con LES.¹³⁰ En los pacientes con lupus, la deficiencia de vitamina D se correlaciona con una mayor actividad de la enfermedad y fatiga¹³¹ así como con un mayor riesgo de trombosis, incluyendo la causadas por anticuerpos antifosfolípido (aFL).^{132,133}

Las investigaciones acerca de los polimorfismos en los genes del RVD y su asociación con el riesgo de presentar LES muestran resultados contradictorios. A modo de ejemplo, los polimorfismos del alelo B del RVD se han asociado con un mayor riesgo de LES en las poblaciones asiáticas, pero no en las caucásicas.¹³⁴ Otro estudio que utilizó análisis de aleatorización mendeliana de tres SNP (*SSTR4*, *GC*, *NADSYN1*) asociados con bajos niveles de vitamina D no respaldó una asociación causal entre estos y el LES.¹³⁵

Microalgas

Varios estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la *Spirulina platensis*, *Aphanizomenon flos-aqua*, *Chlorella*, *Echinacea*, y la alfalfa pueden liberar citoquinas y quimioquinas que activan el sistema inmunológico. Los reportes de casos sugieren la asociación entre la ingestión de hierbas y la aparición clínica de enfermedades autoinmunes tales como el LES.¹³⁶

Las microalgas alimenticias, incluyendo la *Espirulina*, el *Aphanizomenon flos-aquae*, y la *Chlorella* están comercializadas^{137–139} para su uso en humanos debido a sus supuestos beneficios para la salud y a su posible valor nutricional, incluyendo su alto contenido reportado de proteínas, vitaminas, minerales y fibra, y numerosos estudios en animales y en seres humanos han demostrado que estas algas son inmunoestimulantes ^{140–153} y se ha

informado que estas algas pueden exacerbar, o incluso precipitar, las enfermedades autoinmunes.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷

Espirulina

La *Spirulina Platensis* (también conocida como *Arthrospira platensis*) es un tipo de alga azul-verdosa con alto contenido proteico. Ha sido llamada un "superalimento" en la industria de alimentos saludables debido a sus supuestos beneficios para la salud.

Estudios tanto in vitro como in vivo sugieren que algunos componentes específicos de la espirulina tienen efectos potenciadores del sistema inmunológico que son mediados principalmente por el sistema inmunológico innato.¹⁴⁰ Varios reportes de casos sugieren que las propiedades inmunoestimuladoras de la espirulina pueden exacerbar, o incluso precipitar, la enfermedad autoinmune de la piel.^{154,155}

Alfalfa

Experimentos en ratas, conejos y monos sugieren que cuando estos animales fueron alimentados con alfalfa o lucerna (*Medicago sativa*), desarrollaron anomalías inmunológicas o un patrón de autoanticuerpos similar al de lupus.^{158,159}

Los monos alimentados con brotes de alfalfa desarrollaron un síndrome similar al lupus, incluyendo una erupción macular eritematosa.¹⁶⁰ En otro estudio de informe de casos, cuatro individuos previamente saludables que consumieron de 12 a 24 tabletas de alfalfa por día hasta por siete meses desarrollaron una enfermedad sintomática similar al lupus, que se manifestó como erupción cutánea, dolores articulares y musculares, y anticuerpos antinucleares positivos.¹⁵⁶

El agresor sospechoso en la alfalfa es la L-canavanina, que es un aminoácido que se sabe que reemplaza a la L-arginina durante la síntesis de proteínas. Como resultado, se producen proteínas aberrantes mal plegadas que posteriormente son ubiquitinadas y degradadas, dando como resultado péptidos que pueden ser presentados a las células CD4 y CD8 por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad. Estos epítomos creados por la L-canavanina pueden desencadenar luego una cascada de eventos inmunes que involucran ya sea la producción de anticuerpos o la citotoxicidad.^{153,156}

Dada la posible correlación entre la ingestión de alfalfa y el inicio y/o la exacerbaciones de la enfermedad, la Fundación del Lupus de América (LFA), ha recomendado a los pacientes con LES evitar el consumo de alfalfa.¹⁶¹

Vacunas

Las vacunas han sido sugeridas como posibles causas del desarrollo de LES dado su papel en la estimulación de una respuesta inmune específica para un antígeno y en la producción de autoanticuerpos. Aunque algunos informes han sugerido que existe un vínculo entre el LES y las vacunas,^{162,163} estas asociaciones no han sido confirmadas.¹⁶⁴

Estrés psicológico

La evidencia epidemiológica que respalda la asociación entre los trastornos relacionados con estrés y las enfermedades autoinmunes en los seres humanos es limitada. Sin embargo, el estrés psicológico se ha relacionado con un riesgo 50% mayor de desarrollar LES.^{165,166}

Un estudio de cohorte histórica realizado en Suecia, utilizando el Registro Nacional de Pacientes, incluyó a 106.464 pacientes con trastornos relacionados con estrés, 1.064.640 individuos con características comparables y 126.652 hermanos de padre y madre de estos pacientes. Durante un seguimiento promedio de 10 años, la tasa de incidencia de enfermedades autoinmunes fue de 9,1, 6,0, y 6,5 por cada 1000 personas-año entre el grupo con trastornos relacionados con estrés, controles equiparados, y cohortes de hermanos, respectivamente. En comparación con la población de control, los pacientes con trastornos relacionados con estrés tenían un mayor riesgo de presentar una enfermedad autoinmune (HR 1,36, IC 95% 1,33-1,40). El HR para los pacientes con trastorno de estrés postraumático fue de 1.46 (IC 95%, 1,32-1,61) para cualquiera de estas enfermedades y 2,29 (IC 95%, 1,72-3,04) para múltiples (e3) enfermedades autoinmunes.¹⁶⁵

En una cohorte longitudinal de mujeres en los Estados Unidos ($n=54.763$), la exposición a un trauma y los síntomas del trastorno de estrés postraumático (TEPT) se asociaron con un mayor riesgo de presentar LES en comparación con las mujeres que no habían estado expuestas a trauma (HR de 2,94, IC 95% 1,19-7,26, valor- $p < 0,05$) durante 24 años de seguimiento.¹⁶⁶

Conclusiones

Se ha logrado un progreso significativo al esclarecer algunas pistas de la etiología del LES, determinando los factores hormonales y ambientales en los cuales la exposición podría conducir al inicio o a la activación del LES. El sexo femenino y la influencia hormonal son factores de riesgo importantes para el LES. El uso de AO a base de estrógenos y la THR en la postmenopausia pueden provocar exacerbaciones en los pacientes con LES y se han asociado con una mayor incidencia de LES. En los pacientes con LES se observan niveles elevados de prolactina. Varias infecciones virales han sido implicadas y se cree que el mecanismo subyacente es el mimetismo molecular. El tabaquismo también constituye un riesgo, con una relación dosis-respuesta. Otros posibles factores de riesgo incluyen la exposición a la sílice, la deficiencia de vitamina D y la ingestión de microalgas. Además, el desarrollo de nuevas herramientas bioinformáticas, tales como el ERVmap, debería acelerar el progreso en esta carrera para resolver el rompecabezas de la etiopatogenia y, en última instancia para desarrollar terapias novedosas y dirigidas para los pacientes con LES.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado.

Referencias

Tabla 1 – Asociaciones posibles y establecidas con el inicio del LES.

Factor	Asociaciones	Posibles asociaciones
--------	--------------	-----------------------

Factores hormonales y reproductivos	• Sexo femenino • Altos niveles séricos de estrógenos y prolactina • Uso actual de anticonceptivos orales a base de estrógenos • Antecedentes de Terapia de Reemplazo Hormonal	• Uso anterior de anticonceptivos orales • Bajos niveles séricos de progesterona • Andrógenos (papel protector)
[0,1-3]		
Infecciosos	• Infección primaria con el Virus de Epstein–Barr • Retrovirus Endógenos Humanos • Parvovirus B19	• Citomegalovirus • Virus de la hepatitis C • Virus de la rubeola • Virus del dengue • Agentes bacterianos
[0,1-3]		
Ambientales	• Radiación ultravioleta (nuevas lesiones cutáneas y exacerbación de lesiones pre-existent) • Tabaquismo actual pero sin antecedentes • Inhalación de tabaco • Trastorno relacionado con estrés psicológico	• Radiación ultravioleta • Consumo de alcohol (Papel protector) • Deficiencia de vitamina D • Consumo de microalgas • Vacunas
[0,1-3]		
Ocupacionales	• Exposición a la sílice	• Mercurio

Tabla 2- Asociaciones posibles y establecidas con exacerbaciones del LES.

Factor	Asociaciones	Posibles asociaciones
Factores hormonales y reproductivos	• Elevación de la prolactina sérica	• Anticonceptivos orales • Terapia de reemplazo hormonal • Embarazo
[0,1-3]		
Infecciosos	• Reactivación del virus de Epstein–Barr	• Infección por citomegalovirus • Estreptococos del grupo A • Vibrio cholerae
[0,1-3]		
Ambientales	• Radiación ultravioleta • Tabaquismo actual • Inhalación de tabaco	• Consumo de microalgas • Ácidos grasos Omega-3 (papel protector) • Medicamentos • Bajos niveles séricos de vitamina D

REFERENCES

1. Ghodke-Puranik Y, Niewold TB. Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: a comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2015;64:125–36.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.004>.
2. Kwon YC, Chun S, Kim K, Mak A. Update on the genetics of Systemic Lupus Erythematosus: genome-wide association studies and beyond. *Cells.* 2019;8:1180,
<http://dx.doi.org/10.3390/cells8101180>.
3. Sanchez E, Nadig A, Richardson BC, Freedman BI, Kaufman KM, Kelly JA, et al. Phenotypic associations of genetic susceptibility loci in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1752–7. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2011.154104>.
4. Webb R, Kelly JA, Somers EC, Hughes T, Kaufman KM, Sanchez E, et al. Early disease onset is predicted by a higher genetic risk for lupus and is associated with a more severe phenotype in lupus patients. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:151–6.
<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.141697>.
5. Deapen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1992;35:311–8. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780350310>.
6. Block SR, Lockshin MD, Winfield JB, Weksler ME, Imamura M, Winchester RJ, et al. Immunologic observations on 9 sets of twins either concordant or discordant for SLE. *Arthritis Rheum.* 1976;19:545–54. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780190306>.
7. Generali E, Ceribelli A, Stazi MA, Selmi C. Lessons learned from twins in autoimmune and chronic inflammatory diseases. *J Autoimmun.* 2017;83:51–61.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2017.04.005>.
8. Block SR, Winfield JB, Lockshin MD, D'Angelo WA, Christian CL. Studies of twins with systemic lupus erythematosus. A review of the literature and presentation of 12 additional sets. *Am J Med.* 1975;59:533–52.
[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(75\)90261-2](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(75)90261-2).
9. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH, et al. Familial Aggregation of Systemic Lupus Erythematosus and coaggregation of autoimmune diseases in affected families. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1518–26.
<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.3528>.
10. Cooper GS, Miller FW, Pandey JP. The role of genetic factors in autoimmune disease: implications for environmental research. *Environ Health Perspect.* 1999;107 Suppl.5:693–700. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.99107s5693>.
11. Zarmbinski MA, Messner RP, Mandel JS. Anti-dsDNA antibodies in laboratory workers handling blood from patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1992;19:1380–4. PMID: 1433005.
12. Chiou SH, Lan JL, Lin SL, Chen DY, Tsai NY, Kuan CY, et al. Pet dogs owned by lupus patients are at a higher risk of developing lupus. *Lupus.* 2004;13:442–9.
<http://dx.doi.org/10.1191/0961203303lu1039a>.
13. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2002;16:847–58. <http://dx.doi.org/10.1053/berh.2002.0259>.
14. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of Systemic Lupus Erythematosus in Birmingham England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum.* 1995;38:551–8.
<http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380415>.

15. Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*. 2006;15:308–18. <http://dx.doi.org/10.1191/0961203306lu2305xx>.
16. Symmons DPM. Occasional series: lupus around the world frequency of lupus in people of African origin. *Lupus*. 1995;4:176–8. <http://dx.doi.org/10.1177/096120339500400303>.
17. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39:257–68. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.10.007>.
18. Tiffin N, Hodkinson B, Okpechi I. Lupus in Africa: can we dispel the myths and face the challenges? *Lupus*. 2014;23:102–11. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203313509296>.
19. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum*. 2008;58:15–25. <http://dx.doi.org/10.1002/art.23177>.
20. Ferucci ED, Johnston JM, Gaddy JR, Sumner L, Posever JO, Choromanski TL, et al. Prevalence and incidence of Systemic Lupus Erythematosus in a population-based registry of American Indian and Alaska Native people, 2007–2009. *Arthritis Rheum (Hoboken)*. 2014;66:2494–502. <http://dx.doi.org/10.1002/art.38720>.
21. Alarcón GS, Calvo-Alén J, McGwin G, Uribe AG, Toloza SMA, Roseman JM, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV Predictive factors of high disease activity over time. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1168–74. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.200X.046896>.
22. Krishnan E, Hubert HB. Ethnicity and mortality from systemic lupus erythematosus in the US. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1500–5. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2005.040907>.
23. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, et al. Klinefelter's syndrome (47 XXY) in male Systemic Lupus Erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2511–7. <http://dx.doi.org/10.1002/art.23701>.
24. PubChem. Dehydroepiandrosterone. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5881> [accessed 16.09.20].
25. Labrie F, Bélanger A, Simard J, Van Luu-The null, Labrie C. DHEA and peripheral androgen and estrogen formation: intracinology. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;774:16–28. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb17369.x>.
26. McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2003;48:2100–10. <http://dx.doi.org/10.1002/art.11105>.
27. Petri MA, Lahita RG, Van Vollenhoven RF, Merrill JT, Schiff M, Ginzler EM, et al. Effects of prasterone on corticosteroid requirements of women with Systemic Lupus Erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1820–9. <http://dx.doi.org/10.1002/art.10364>.
28. Sánchez-Guerrero J, Fragoso-Loyo HE, Neuwelt CM, Wallace DJ, Ginzler EM, Sherrer YRS, et al. Effects of prasterone on bone mineral density in women with active systemic lupus erythematosus receiving chronic glucocorticoid therapy. *J Rheumatol*. 2008;35:1567–75.
29. Foo YZ, Nakagawa S, Rhodes G, Simmons LW. The effects of sex hormones on immune function: a meta-analysis: sex hormones and immune function. *Biol Rev*. 2017;92:551–71. <http://dx.doi.org/10.1111/brv.12243>.

30. Jungers P, Nahoul K, Pelissier C, Dougados M, Tron F, Bach JF. Low plasma androgens in women with active or quiescent systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25:454–7. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780250415>.
31. Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E, Pang S, New M. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1987;30:241–8. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780300301>.
32. Treadwell EL, Wiley K, Word B, Melchior W, Tolleson WH, Gopee N, et al. Prolactin and dehydroepiandrosterone levels in women with Systemic Lupus Erythematosus: the role of the extrapituitary prolactin promoter polymorphism at -1149G/T. *J Immunol Res.* 2015;2015:435658. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/435658>.
33. Olsen NJ, Kovacs WJ. Gonadal steroids and immunity. *Endocr Rev.* 1996;17:369–84. <http://dx.doi.org/10.1210/edrv-17-4-369>.
34. Huang YP, Perrin LH, Miescher PA, Zubler RH. Correlation of T and B cell activities in vitro and serum IL-2 levels in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 1988;141:827–33. PMID: 3135313.
35. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine (Baltimore).* 1971;50:85–95. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-197103000-00001>.
36. Studenski S, Allen NB, Caldwell DS, Rice JR, Polisson RP. Survival in systemic lupus erythematosus. A multivariate analysis of demographic factors. *Arthritis Rheum.* 1987;30:1326–32. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780301202>.
37. Stohoege ZM, Geltner D, Rider A, Bentwich Z. Systemic Lupus Erythematosus in 49 Israeli males: a retrospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 1987;5:233–40.
38. Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. Outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of patients from a defined population. *Medicine (Baltimore).* 1989;68:141–50.
39. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcón GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum.* 1990;33:37–48. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780330105>.
40. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 1991;21:55–64. [http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172\(91\)90057-7](http://dx.doi.org/10.1016/0049-0172(91)90057-7).
41. Raeisi D, Zare ME, Nasir A, Sherkatolabbasieh H, Shafeizadeh S. Sex hormones and prolactin levels and their association with anti-cardiolipin antibody in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2018;17:336–45. <http://dx.doi.org/10.18502/ijaai.v17i4.93>.
42. McMurray RW. Sex hormones in the pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Front Biosci.* 2001;6:E193–206. <http://dx.doi.org/10.2741/mcmurray>.
43. Wen C, Li LS. Blood levels of sex hormone in lupus nephritis and their relationship to lupus activity. *Chin Med J (Engl).* 1993;106:49–52.
44. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD, Killinger DW. Systemic Lupus Erythematosus in males. *Medicine (Baltimore).* 1983;62:327–34. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-198309000-00005>.
45. Verthelyi D, Petri M, Ylamus M, Klinman DM. Disassociation of sex hormone levels and cytokine production in SLE patients. *Lupus.* 2001;10:352–8. <http://dx.doi.org/10.1191/096120301674365881>.

46. Arnalich F, Benito-Urbina S, Gonzalez-Gancedo P, Iglesias E, de Miguel E, Gijon-Banos ~ J. Inadequate production of progesterone in women with Systemic Lupus Erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1992;31:247–51.
<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/31.4.247>.
47. Folomeev M, Dougados M, Beaune J, Kouyoumdjian JC, Nahoul K, Amor B, et al. Plasma sex hormones and aromatase activity in tissues of patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*. 1992;1:191–5.
<http://dx.doi.org/10.1177/096120339200100312>.
48. Mok CC, Lau CS. Profile of sex hormones in male patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9:252–7.
<http://dx.doi.org/10.1191/096120300680198926>.
49. McMurray RW, Ndebele K, Hardy KJ, Jenkins JK. 17-beta-estradiol suppresses IL-2 and IL-2 receptor. *Cytokine*. 2001;14:324–33.
<http://dx.doi.org/10.1006/cyto.2001.0900>.
50. Srivastava S, Weitzmann MN, Cenci S, Ross FP, Adler S, Pacifici R. Estrogen decreases TNF gene expression by blocking JNK activity and the resulting production of c-Jun and JunD. *J Clin Invest*. 1999;104:503–13.
<http://dx.doi.org/10.1172/JCI7094>.
51. Wang X, Zhao C, Zhang C, Mei X, Song J, Sun Y, et al. Increased HERV-E clone 4-1 expression contributes to DNA hypomethylation and IL-17 release from CD4 +T cells via miR-302d/MBD2 in systemic lupus erythematosus. *Cell Commun Signal*. 2019;17:94.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12964-019-0416-5>.
52. Forbes TR. Systemic plasma progesterone levels during the human menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*. 1950;60:180–6.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)39055-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(16)39055-x).
53. Hughes GC. Progesterone and autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2012;11:A502–14,
<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.12.003>.
54. Di Renzo GC, Giardina I, Clerici G, Mattei A, Alajmi AH, Gerli S. The role of progesterone in maternal and fetal medicine. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28:925–32.
<http://dx.doi.org/10.3109/09513590.2012.730576>.
55. Druckmann R, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97:389–96.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.08.010>.
56. Munoz ~ JA, Gil A, López-Dupla JM, Vázquez JJ, González-Gancedo P. Sex hormones in chronic Systemic Lupus Erythematosus Correlation with clinical and biological parameters. *Ann Med Intern (Paris)*. 1994;145:459–63.
57. Shabanova SS, Ananieva LP, Alekberova ZS, Guzov II. Ovarian function and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:436–41.
58. Borba VV, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Prolactin and autoimmunity: the hormone as an inflammatory cytokine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33:101324. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2019.101324>.
59. Jara LJ, Vera-Lastra O, Miranda JM, Alcalá M, Alvarez-Nemegyei J. Prolactin in human systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10:748–56.
<http://dx.doi.org/10.1191/096120301717164994>.

60. Jacobi AM, Rohde W, Ventz M, Riemekasten G, Burmester GR, Hiepe F. Enhanced serum prolactin (PRL) in patients with systemic lupus erythematosus: PRL levels are related to the disease activity. *Lupus*. 2001;10:554–61. <http://dx.doi.org/10.1191/096120301701549688>.
61. Vera-Lastra O, Mendez C, Jara LJ, Cisneros M, Medina G, Ariza R, et al. Correlation of prolactin serum concentrations with clinical activity and remission in patients with systemic lupus erythematosus. Effect of conventional treatment. *J Rheumatol*. 2003;30:2140–6.
62. Blanco-Favela F, Quintal-Alvarez G, Leanos-Miranda A. Association between prolactin and disease activity in systemic lupus erythematosus. Influence of statistical power. *J Rheumatol*. 1999;26:55–9.
63. Legorreta-Haquet MV, Chávez-Rueda K, Chávez-Sánchez L, Cervera-Castillo H, Zenteno-Galindo E, Barile-Fabris L, et al. Function of treg cells decreased in patients with Systemic Lupus Erythematosus due to the effect of prolactin. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2384. <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000002384>.
64. Ugarte-Gil MF, Gamboa-Cárdenas RV, Zevallos F, Medina M, Cucho-Venegas JM, Perich-Campos RA, et al. High prolactin levels are independently associated with damage accrual in Systemic Lupus Erythematosus patients. *Lupus*. 2014;23:969–74. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203314531083>.
65. Song GG, Lee YH. Circulating prolactin level in systemic lupus erythematosus and its correlation with disease activity: a meta-analysis. *Lupus*. 2017;26:1260–8. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203317693094>.
66. Jara LJ, Pacheco-Reyes H, Medina G, Angeles U, Cruz-Cruz P, Saavedra MA. Prolactin levels are associated with lupus activity, lupus anticoagulant, and poor outcome in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:218–26. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1422.024>.
67. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum*. 2007;56:1251–62. <http://dx.doi.org/10.1002/art.22510>.
68. Sanchez-Guerrero J, Karlson EW, Liang MH, Hunter DJ, Speizer FE, Colditz GA. Past use of oral contraceptives and the risk of developing Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:804–8. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780400505>.
69. Bernier MO, Mikaeloff Y, Hudson M, Suissa S. Combined oral contraceptive use and the risk of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;61:476–81. <http://dx.doi.org/10.1002/art.24398>.
70. Petri M, Thompson E, Abusuwwa R, Huang J, Bales GE. The Baltimore lupus environmental study. *Arthritis Rheum*. 2001;44(S9):S331. [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200109\)44:9+<::AID-ART427>3.0.CO;2-4](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200109)44:9+<::AID-ART427>3.0.CO;2-4).
71. Rojas-Villarraga A, Torres-Gonzalez JV, Ruiz-Sternberg AM. Safety of hormonal replacement therapy and oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2014;9:e104303. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0104303>.
72. Pan Q, Liu Z, Liao S, Ye L, Lu X, Chen X, et al. Current mechanistic insights into the role of infection in systemic lupus erythematosus. *Biomed Pharmacother*. 2019;117:109122. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109122>.

73. James JA, Neas BR, Moser KL, Hall T, Bruner GR, Sestak AL, et al. Systemic Lupus Erythematosus in adults is associated with previous Epstein-Barr virus exposure. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1122–6.
74. Berkun Y, Zandman-Goddard G, Barzilai O, Boaz M, Sherer Y, Larida B, et al. Infectious antibodies in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2009;18:1129–35. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203309345729>.
75. Li ZX, Zeng S, Wu HX, Zhou Y. The risk of systemic lupus erythematosus associated with Epstein-Barr virus infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* 2019;19:23–36. <http://dx.doi.org/10.1007/s10238-018-0535-0>.
76. Esen BA, Yilmaz G, Uzun S, Ozdamar M, Aksözek A, Kamalı S, et al. Serologic response to Epstein-Barr virus antigens in patients with Systemic Lupus Erythematosus: a controlled study. *Rheumatol Int.* 2012;32:79–83. <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-010-1573-4>.
77. Berner BR, Tary-Lehmann M, Yonkers NL, Askari AD, Lehmann PV, Anthony DD. Phenotypic and functional analysis of EBV-specific memory CD8 cells in SLE. *Cell Immunol.* 2005;235:29–38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2005.06.010>.
78. James JA, Robertson JM. Lupus and Epstein-Barr. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:383–8. <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283535801>.
79. Francis L, Perl A. Infection in systemic lupus erythematosus: friend or foe? *Int J Clin Rheumatol.* 2010;5:59–74. <http://dx.doi.org/10.2217/ijr.09.72>.
80. Blank M, Shoenfeld Y, Perl A. Cross-talk of the environment with the host genome and the immune system through endogenous retroviruses in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009;18:1136–43. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203309345728>.
81. Niller HH, Wolf H, Ay E, Minarovits J. Epigenetic dysregulation of Epstein-Barr virus latency and development of autoimmune disease. *Adv Exp Med Biol.* 2011;711:82–102. http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4419-8216-2_7.
82. Tsokos GC, Magrath IT, Balow JE. Epstein-Barr virus induces normal B cell responses but defective suppressor T cell responses in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 1983;131:1797–801.
83. Kang I, Quan T, Nolasco H, Park S-H, Hong MS, Crouch J, et al. Defective control of latent Epstein-Barr virus infection in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2004;172:1287–94. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.172.2.1287>.
84. Larsen M, Sauce D, Deback C, Arnaud L, Mathian A, Miyara M, et al. Exhausted cytotoxic control of Epstein-Barr virus in human lupus. *Plos Pathog.* 2011;7:e1002328. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1002328>.
85. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest.* 1997;100:3019–26. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI119856>.
86. Blomberg J, Nived O, Pipkorn R, Bengtsson A, Erlinge D, Sturfelt G. Increased antiretroviral antibody reactivity in sera from a defined population of patients with systemic lupus erythematosus. Correlation with autoantibodies and clinical manifestations. *Arthritis Rheum.* 1994;37:57–66. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780370109>.
87. Krieg AM, Gourley MF, Perl A. Endogenous retroviruses: potential etiologic agents in autoimmunity. *Faseb J.* 1992;6:2537–44. <http://dx.doi.org/10.1096/fasebj.6.8.1592206>.

88. Nakkuntod J, Sukkapan P, Avihingsanon Y, Mutirangura A, Hirankarn N. DNA methylation of human endogenous retrovirus in Systemic Lupus Erythematosus. *J Hum Genet.* 2013;58:241–9. <http://dx.doi.org/10.1038/jhg.2013.6>.
89. Perl A, Fernandez D, Talarico T, Phillips PE. Endogenous retroviral pathogenesis in lupus. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:483–92. <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0b013e328336297>.
90. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature.* 2001;409:860–921. <http://dx.doi.org/10.1038/35057062>.
91. Grow EJ, Flynn RA, Chavez SL, Bayless NL, Wossidlo M, Wesche DJ, et al. Intrinsic retroviral reactivation in human preimplantation embryos and pluripotent cells. *Nature.* 2015;522:221–5. <http://dx.doi.org/10.1038/nature14308>.
92. Boeke JD, Stoye JP. Retrotransposons, endogenous retroviruses, and the evolution of retroelements. In: Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE, editors. *Retroviruses*. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1997. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19468/>
93. Nelson P, Rylance P, Roden D, Trela M, Tugnet N. Viruses as potential pathogenic agents in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2014;23:596–605. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203314531637>.
94. Tokuyama M, Kong Y, Song E, Jayewickreme T, Kang I, Iwasaki A. ERVmap analysis reveals genome-wide transcription of human endogenous retroviruses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115:12565–72. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1814589115>.
95. Ahluwalia J, Marsch A. Photosensitivity and photoprotection in patients with lupus erythematosus. *Lupus.* 2019;28:697–702. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203319839486>.
96. Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28:497–505. <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000318>.
97. Obermoser G, Zelger B. Triple need for photoprotection in lupus erythematosus. *Lupus.* 2008;17:525–7. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203308089440>.
98. Aubin F. Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *Eur J Dermatol.* 2003;13:515–23.
99. Sunscreen FAQs. Available from: <https://www.aad.org/public/everyday-care/sun-protection/sunscreenpatients/sunscreen-faqs> [accessed 03.10.20].
100. Kim SM, Oh BH, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. The relation between the amount of sunscreen applied and the sun protection factor in Asian skin. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:218–22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.06.047>.
101. Teramura T, Mizuno M, Asano H, Naito N, Arakane K, Miyachi Y. Relationship between sun-protection factor and application thickness in high-performance sunscreen: double application of sunscreen is recommended. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37:904–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2230.2012.04388.x>.
102. Leung CC, Yu ITS, Chen W. Silicosis. *Lancet.* 2012;379:2008–18, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60235-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60235-9).
103. Pollard KM. Silica Silicosis, and autoimmunity. *Front Immunol.* 2016;7. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2016.00097>.
104. Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, Sanderson WT, Dement JM, Cohen PL, et al. Occupational exposure to crystalline silica and risk of systemic lupus erythematosus:

- a population-based, case-control study in the southeastern United States. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1840–50. <http://dx.doi.org/10.1002/art.10368>.
105. Cooper GS, Wither J, Bernatsky S, Claudio JO, Clarke A, Rioux JD, et al. Occupational and environmental exposures and risk of Systemic Lupus Erythematosus: silica, sunlight, solvents. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:2172–80. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq214>.
106. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB, Costenbader KH, Watts J, Pankey H, et al. Occupational silica and solvent exposures and risk of Systemic Lupus Erythematosus in urban women. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3648–54, <http://dx.doi.org/10.1002/art.22210>.
107. Crowe W, Allsopp PJ, Watson GE, Magee PJ, Strain JJ, Armstrong DJ, et al. Mercury as an environmental stimulus in the development of autoimmunity – a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16:72–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2016.09.020>.
108. Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, St Clair EW, Gilkeson GS, Dooley MA. Occupational risk factors for the development of Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol.* 2004;31:1928–33.
109. Balluz L, Philen R, Ortega L, Rosales C, Brock J, Barr D, et al. Investigation of Systemic Lupus Erythematosus in Nogales, Arizona. *Am J Epidemiol.* 2001;154:1029–36. <http://dx.doi.org/10.1093/aje/154.11.1029>.
110. Barbhuiya M, Tedeschi SK, Lu B, Malspeis S, Kreps D, Sparks JA, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus, overall and by anti-double stranded DNA antibody subtype, in the Nurses' Health Study cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:196–202. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211675>.
111. Costenbader KH, Kim DJ, Peerzada J, Lockman S, Nobles-Knight D, Petri M, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:849–57. <http://dx.doi.org/10.1002/art.20049>.
112. Ghaussy NO, Sibbitt WL, Qualls CR. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of Systemic Lupus Erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol.* 2001;28:2449–53.
113. Chua MHY, Ng IAT, L-Cheung W, Mak MA. Association between cigarette smoking and Systemic Lupus Erythematosus: an updated multivariate Bayesian metaanalysis. *J Rheumatol.* 2020;47:1514–21. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.190733>.
114. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of Systemic Lupus Erythematosus: a case-control study in a Japanese population. *J Rheumatol.* 2012;39:1363–70. <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.111609>.
115. Speyer CB, Costenbader KH. Cigarette smoking and the pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14:481–7. <http://dx.doi.org/10.1080/1744666X.2018.1473035>.
116. Bijl M, Horst G, Limburg PC, Kallenberg CG. Effects of smoking on activation markers Fas expression and apoptosis of peripheral blood lymphocytes. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:550–3. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00842.x>.
117. Lee WS, Sung MS, Lee EG, Yoo HG, Cheon YH, Chae HJ, et al. A pathogenic role for ER stress-induced autophagy and ER chaperone GRP78/BiP in T lymphocyte systemic lupus erythematosus. *J Leukoc Biol.* 2015;97:425–33. <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.6A0214-097R>.

118. Perl A. Oxidative stress in the pathology and treatment of systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:674–86.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2013.147>.
119. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke Radicals, hydrogen peroxide, peroxyxynitrate, and peroxyxynitrite. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;686:12–27.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb39148.x>
120. Costenbader KH, Gay S, Alarcón-Riquelme ME, Iaccarino L, Doria A. Genes, epigenetic regulation and environmental factors: which is the most relevant in developing autoimmune diseases? *Autoimmun Rev*. 2012;11:604–9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.10.022>.
121. Ballestar E, Esteller M, Richardson BC. The epigenetic face of systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2006;176:7143–7.
<http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.176.12.7143>.
122. Gao X, Jia M, Zhang Y, Breitling LP, Brenner H. DNA methylation changes of whole blood cells in response to active smoking exposure in adults: a systematic review of DNA methylation studies. *Clin Epigenetics*. 2015;7:113.
<http://dx.doi.org/10.1186/s13148-015-0148-3>.
123. Takvorian SU, Merola JF, Costenbader KH. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23:537–44.
<http://dx.doi.org/10.1177/0961203313501400>.
124. Wang J, Kay AB, Fletcher J, Formica MK, McAlindon TE. Alcohol consumption is not protective for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:345–8.
<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.084582>.
125. Wang J, Pan HF, Ye DQ, Su H, Li XP. Moderate alcohol drinking might be protective for Systemic Lupus Erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2008;27:1557, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-008-1004-z>.
126. Barbhaiya M, Costenbader KH. Ultraviolet radiation and systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23:588–95. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203314530488>.
127. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys*. 2012;523:123–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2012.04.001>.
128. Daniel C, Sartory NA, Zahn N, Radeke HH, Stein JM. Immune modulatory treatment of trinitrobenzene sulfonic acid colitis with calcitriol is associated with a change of a T helper (Th) 1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324:23–33. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.107.127209>.
129. Yu S, Cantorna MT. The vitamin D receptor is required for iNKT cell development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:5207–12. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0711558105>.
130. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martinez-Berriotxo A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:920–3.
<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken121>.
131. Amital H, Szekanecz Z, Szücs G, Dankó K, Nagy E, Csépany T, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with Systemic Lupus Erytematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1155–7.
<http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.120329>.
132. Andreoli L, Piantoni S, Dall'Ara F, Allegri F, Meroni PL, Tincani A, et al. Vitamin D and antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2012;21:736–40.

<http://dx.doi.org/10.1177/0961203312446386>.

133. Piantoni S, Andreoli L, Allegri F, Meroni PL, Tincani A. Low levels of vitamin D are common in primary antiphospholipid syndrome with thrombotic disease. *Reumatismo*. 2012;64(307–13). <http://dx.doi.org/10.4081/reumatismo.2012.307>.

134. Hu W, Niu G, Lin Y, Chen X, Lin L. Impact of the polymorphism in vitamin D receptor gene BsmI and the risk of systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016;35:927–34. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-015-3157-x>.

135. Bae SC, Lee YH. Vitamin D level and risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a Mendelian randomization. *Clin Rheumatol*. 2018;37:2415–21. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-018-4152-9>.

136. Chakka S, Concha JSS, Bax CE, Zeidi M, Werth VP. The effects of immunostimulatory herbal supplements on autoimmune skin diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:1051–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.037>.

137. Andrade LM. Chlorella and Spirulina microalgae as sources of functional foods, nutraceuticals, and food supplements; an overview. *MOJFPT*. 2018. <http://dx.doi.org/10.15406/mojfpt.2018.06.00144>.

138. Panahi Y, Darvishi B, Jowzi N, Beiraghdar F, Sahebkar A. Chlorella vulgaris: a multifunctional dietary supplement with diverse medicinal properties. *Curr Pharm Des*. 2016;22:164–73. <http://dx.doi.org/10.2174/1381612822666151112145226>.

139. Görs M, Schumann R, Hepperle D, Karsten U. Quality analysis of commercial Chlorella products used as dietary supplement in human nutrition. *J Appl Phycol*. 2010;22:265–76. <http://dx.doi.org/10.1007/s10811-009-9455-4>.

140. Hirahashi T, Matsumoto M, Hazeki K, Saeki Y, Ui M, Seya T. Activation of the human innate immune system by Spirulina: augmentation of interferon production and NK cytotoxicity by oral administration of hot water extract of Spirulina platensis. *Int Immunopharmacol*. 2002;2:423–34. [http://dx.doi.org/10.1016/s1567-5769\(01\)00166-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1567-5769(01)00166-7).

141. Pugh N, Pasco DS. Characterization of human monocyte activation by a water soluble preparation of Aphanizomenon flos-aquae. *Phytomedicine*. 2001;8:445–53. [http://dx.doi.org/10.1078/S0944-7113\(04\)70063-X](http://dx.doi.org/10.1078/S0944-7113(04)70063-X).

142. Nielsen CH, Balachandran P, Christensen O, Pugh ND, Tamta H, Sufka KJ, et al. Enhancement of natural killer cell activity in healthy subjects by Immulina®, a Spirulina extract enriched for Braun-type lipoproteins. *Planta Med*. 2010;76:1802–8. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1250043>.

143. Wu Q, Liu L, Miron A, Klímová B, Wan D, Kucař K. The antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory activities of Spirulina: an overview. *Arch Toxicol*. 2016;90:1817–40. <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-016-1744-5>.

144. Grzanna R, Polotsky A, Phan PV, Pugh N, Pasco D, Frondoza CG. Immulina, a high-molecular-weight polysaccharide fraction of Spirulina, enhances chemokine expression in human monocytic THP-1 cells. *J Altern Complement Med*. 2006;12:429–35. <http://dx.doi.org/10.1089/acm.2006.12.429>.

145. Okuyama H, Tominaga A, Fukuoka S, Taguchi T, Kusumoto Y, Ono S. Spirulina lipopolysaccharides inhibit tumor growth in a Toll-like receptor 4-dependent manner by altering the cytokine milieu from interleukin-17/interleukin-23 to interferon-. *Oncol Rep*. 2017;37:684–94. <http://dx.doi.org/10.3892/or.2017.5346>.

146. Trushina EN, Gladkikh O, Gadzhieva ZM, Mustafina OK, Pozdniakov AL. The influence of Spirulina and Selen-Spirulina on some indexes of rat's immune status. *Vopr Pitan*. 2007;76:21–5. Russian.

147. Ngo-Matip M-E, Pieme CA, Azabji-Kenfack M, Moukette BM, Korosky E, Stefanini P, et al. Impact of daily supplementation of *Spirulina platensis* on the immune system of naïve HIV-1 patients in Cameroon: a 12-months single blind, randomized, multicenter trial. *Nutr J*. 2015;14. <http://dx.doi.org/10.1186/s12937-015-0058-4>.
148. Pugh N, Ross SA, ElSohly HN, ElSohly MA, Pasco DS. Isolation of three high molecular weight polysaccharide preparations with potent immunostimulatory activity from *Spirulina platensis*, *aphanizomenon flos-aquae* and *Chlorella pyrenoidosa*. *Planta Med*. 2001;67:737–42. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-18358>.
149. Hasegawa T, Okuda M, Nomoto K, Yoshikai Y. Augmentation of the resistance against *Listeria monocytogenes* by oral administration of a hot water extract of *Chlorella vulgaris* in mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1994;16:191–202. <http://dx.doi.org/10.3109/08923979409007090>.
150. Stimpel M, Proksch A, Wagner H, Lohmann-Matthes ML. Macrophage activation and induction of macrophage cytotoxicity by purified polysaccharide fractions from the plant *Echinacea purpurea*. *Infect Immun*. 1984;46:845–9. <http://dx.doi.org/10.1128/IAI.46.3.845-849.1984>.
151. Burger RA, Torres AR, Warren RP, Caldwell VD, Hughes BG. Echinacea-induced cytokine production by human macrophages. *Int J Immunopharmacol*. 1997;19:371–9. [http://dx.doi.org/10.1016/s0192-0561\(97\)00061-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0192-0561(97)00061-1).
152. See DM, Broumand N, Sahl L, Tilles JG. In vitro effects of echinacea and ginseng on natural killer and antibody-dependent cell cytotoxicity in healthy subjects and chronic fatigue syndrome or acquired immunodeficiency syndrome patients. *Immunopharmacology*. 1997;35:229–35. [http://dx.doi.org/10.1016/s0162-3109\(96\)00125-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0162-3109(96)00125-7).
153. Akaogi J, Barker T, Kuroda Y, Nacionales DC, Yamasaki Y, Stevens BR, et al. Role of non-protein amino acid L-canavanine in autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2006;5:429–35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2005.12.004>.
154. Lee AN, Werth VP. Activation of autoimmunity following use of immunostimulatory herbal supplements. *Arch Dermatol*. 2004;140:723–7. <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.140.6.723>.
155. Kraigher O, Wohl Y, Gat A, Brenner S. A mixed immunoblistering disorder exhibiting features of bullous pemphigoid and pemphigus foliaceus associated with *Spirulina* algae intake: immunoblistering disorder associated with *Spirulina* algae intake. *Int J Dermatol*. 2007;47:61–3. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03388.x>.
156. Alcocer-Varela J, Alarcón-Segovia D. The mechanism of action of L-canavanine in inducing autoimmune phenomena. *Arthritis Rheum*. 1985;28:1198–200. <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780281022>.
157. Lee Soon S, Crawford RI. Recurrent erythema nodosum associated with echinacea herbal therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44:298–9. <http://dx.doi.org/10.1067/mjd.2001.112219>.
158. Malinow MR. Experimental models of atherosclerosis regression. *Atherosclerosis*. 1983;48:105–18. [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150\(83\)90097-7](http://dx.doi.org/10.1016/0021-9150(83)90097-7).
159. Malinow MR, McLaughlin P, Papworth L, Stafford C, Kohler GO, Livingston AL, et al. Effect of alfalfa saponins on intestinal cholesterol absorption in rats. *Am J Clin Nutr*. 1977;30:2061–7. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/30.12.2061>.

160. Malinow MR, Bardana EJ, Pirofsky B, Craig S, McLaughlin P. Systemic Lupus Erythematosus-like syndrome in monkeys fed alfalfa sprouts: role of a nonprotein amino acid. *Science*. 1982;216:415–7. <http://dx.doi.org/10.1126/science.7071589>.
161. Diet and nutrition with lupus | Lupus Foundation of America. Available from: <http://www.lupus.org/resources/diet-andnutrition-with-lupus> [accessed 25.09.20].
162. Older SA, Battafarano DF, Enzenauer RJ, Krieg AM. Can immunization precipitate connective tissue disease? Report of five cases of Systemic Lupus Erythematosus and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;29:131–9. [http://dx.doi.org/10.1016/s0049-0172\(99\)80024-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0049-0172(99)80024-9).
163. Agmon-Levin N, Zafir Y, Paz Z, Shilton T, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ten cases of systemic lupus erythematosus related to hepatitis B vaccine. *Lupus*. 2009;18:1192–7. <http://dx.doi.org/10.1177/0961203309345732>.
164. Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I, Aubrun E, Fain O, Ruel M, et al. The risk of systemic lupus erythematosus associated with vaccines: an international case–control study. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1559–67, <http://dx.doi.org/10.1002/art.38429>.
165. Song H, Fang F, Tomasson G, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, et al. Association of stress-related disorders with subsequent autoimmune disease. *JAMA*. 2018;319:2388–400. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.7028>.
166. Roberts AL, Malspeis S, Kubzansky LD, Feldman CH, Chang SC, Koenen KC, et al. Association of trauma and posttraumatic stress disorder with incident Systemic Lupus Erythematosus in a longitudinal cohort of women. *Arthritis Rheum (Hoboken)*. 2017;69:2162–9. <http://dx.doi.org/10.1002/art.40222>.