



Doi: <https://doi.org/10.70577/asce.v5i3.1067>

Recibido: 2026-07-13

Aceptado: 2026-07-25

Publicado: 2026-08-11

Terapia con Células CAR-T Anti-CD19 en Lupus Eritematoso Sistémico Refractario: Hacia una Evaluación Integral Mediante Biomarcadores de Función Vascular y Renal

Anti-CD19 CAR-T Cell Therapy in Refractory Systemic Lupus Erythematosus: Towards a Comprehensive Assessment Using Vascular and Renal Functional Biomarkers

Autor(s)

Ginger Julexi Sacon Medranda ¹

gingersacon47@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-8505-8820>

Universidad Católica del Ecuador Sede Manabí
Manabí – Ecuador

Ruddy Romina Egas Vizuela ²

ruddyegasvizuela@outlook.com

<https://orcid.org/0009-0001-8604-923X>

Investigador Independiente
Guayaquil – Ecuador

María José Bravo Espinoza ³

majosebravo.4@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-2892-2676>

Universidad Regional Autónoma de Los Andes
Ambato – Ecuador

Diego Marcelo Guagchinga Guanoluisa ⁴

diegoguagchinga@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6172-1392>

Investigador Independiente
Latacunga – Ecuador

Diana Lizeth Cárdenas Hernández ⁵

ldiana.car129@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-5183-2504>

Clinica Hispanoamérica
Pasto – Colombia

Como Citar

Sacon Medranda , G. J., Egas Vizuela , R. R., Bravo Espinoza , M. J., Guagchinga Guanoluisa , D. M., & Cárdenas Hernández , D. L. (2026). Terapia con Células CAR-T Anti-CD19 en Lupus Eritematoso Sistémico Refractario: Hacia una Evaluación Integral Mediante Biomarcadores de Función Vascular y Renal. *ASCE MAGAZINE*, 5(3), 4118–4139. <https://doi.org/10.70577/asce.v5i3.1067>



Resumen

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) refractario representa un desafío terapéutico significativo. Las células CAR-T anti-CD19 emergen como una estrategia prometedora para lograr una remisión profunda mediante el "reseteo" inmunológico. Revisar críticamente la evidencia actual sobre la eficacia y seguridad de la terapia CAR-T en LES refractario, con énfasis en biomarcadores objetivos de microcirculación cutánea y reserva funcional renal. Se realizó una revisión narrativa de la literatura publicada hasta 2024, incluyendo ensayos clínicos, estudios observacionales y reportes de caso. La terapia CAR-T anti-CD19 ha demostrado tasas de remisión completa superiores al 80% en series preliminares. La videocapilaroscopia dinámica computarizada y la gammagrafía renal con estímulo emergen como biomarcadores sensibles que evidencian reparación vascular y recuperación funcional renal precoz. La terapia CAR-T representa un cambio de paradigma en el manejo del LES refractario. La incorporación de biomarcadores fisiológicos objetivos permite una evaluación más integral de la respuesta terapéutica, más allá de los índices clínicos tradicionales.

Palabras clave: lupus eritematoso sistémico; terapia CAR-T; refractario; microcirculación; reserva funcional renal; biomarcadores.



Abstract

Refractory Systemic Lupus Erythematosus (SLE) represents a significant therapeutic challenge. Anti-CD19 CAR-T cells emerge as a promising strategy for achieving deep remission through immune "resetting". To critically review current evidence on the efficacy and safety of CAR-T therapy in refractory SLE, with emphasis on objective biomarkers of cutaneous microcirculation and renal functional reserve. A narrative review of literature published up to 2024 was conducted, including clinical trials, observational studies, and case reports. Anti-CD19 CAR-T therapy has shown complete remission rates exceeding 80% in preliminary series. Dynamic computerized videocapillaroscopy and stimulated renal scintigraphy emerge as sensitive biomarkers demonstrating early vascular repair and renal functional recovery. CAR-T therapy represents a paradigm shift in the management of refractory SLE. The incorporation of objective physiological biomarkers allows for a more comprehensive assessment of therapeutic response beyond traditional clinical indices.

Keywords: systemic lupus erythematosus; CAR-T cell therapy; refractory; microcirculation; renal functional reserve; biomarkers.

Introducción

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por una desregulación inmunológica compleja que conduce a inflamación multisistémica y daño orgánico progresivo (Fanouriakis et al., 2021). A pesar de los avances terapéuticos, aproximadamente el 10-20% de los pacientes desarrollan enfermedad refractaria, definida como actividad sostenida a pesar del tratamiento agresivo con inmunosupresores convencionales y biológicos (Mougiakakos et al., 2023).

La patogénesis del LES implica una interacción compleja entre susceptibilidad genética, factores ambientales, disfunción de linfocitos B y T, y una respuesta de interferón tipo I desregulada. Las células B autoreactivas juegan un papel central no solo como productoras de autoanticuerpos, sino también como presentadoras de antígenos y productoras de citoquinas proinflamatorias (Müller et al., 2022).

Las terapias con células CAR-T (Receptor de Antígeno Quimérico de Linfocitos T), desarrolladas originalmente para neoplasias hematológicas, representan una estrategia innovadora para enfermedades autoinmunes. Estas terapias redirigen los linfocitos T del paciente para reconocer y eliminar células que expresan antígenos específicos, como CD19 en células B, logrando una depleción profunda y sostenida (Smith et al., 2020).

Sin embargo, la evaluación de respuesta en LES se ha basado tradicionalmente en índices clínicos compuestos (SLEDAI-2K, BILAG) y marcadores de laboratorio convencionales, que pueden no capturar cambios tempranos en la fisiopatología vascular subyacente. La vasculopatía lúpica, caracterizada por disfunción endotelial y alteración microcirculatoria, es un componente fundamental de la enfermedad (Marder & Gupta, 2018).

Esta presente revisión explora la evidencia actual sobre terapia CAR-T en LES refractario, con especial énfasis en biomarcadores innovadores que evalúan la función vascular y renal, proponiendo un marco integrador para la evaluación de respuesta terapéutica. El objetivo general de esta revisión es sintetizar críticamente la evidencia científica disponible hasta 2023 sobre la eficacia, seguridad y mecanismos de acción de la terapia CAR-T anti-CD19 en LES refractario, con especial atención a biomarcadores objetivos de función microvascular y renal, para establecer

recomendaciones basadas en evidencia y delinear futuras direcciones de investigación en este campo emergente.

Material y métodos

Material

Se realizó una presente revisión narrativa de la literatura científica publicada hasta diciembre de 2024. El enfoque metodológico se basó en un análisis crítico y sintético de la evidencia disponible sobre terapia CAR-T en Lupus Eritematoso Sistémico (LES) refractario, con especial énfasis en biomarcadores de función vascular y renal.

Fuentes de Información

La búsqueda bibliográfica se realizó en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed/MEDLINE, Embase, Web of Science, Scopus y Cochrane Library.

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión: 1) Estudios publicados en inglés o español; 2) Ensayos clínicos (fases I-IV) que evaluaran terapia CAR-T en LES; 3) Estudios observacionales prospectivos o retrospectivos; 4) Reportes de casos con seguimiento ≥ 6 meses; 5) Artículos que incluyeran evaluación de biomarcadores de microcirculación o función renal; 6) Publicaciones entre 2018-2023.

Criterios de Exclusión: 1) Artículos de opinión sin datos originales; 2) Estudios *in vitro* o en modelos animales sin correlación clínica; 3) Publicaciones duplicadas o con datos solapados; 4) Artículos con metodología no reproducible; 5) Estudios sin revisión por pares.

Términos de Búsqueda

La estrategia de búsqueda combinó términos MeSH y palabras clave en los siguientes bloques conceptuales: Bloque 1: "Systemic Lupus Erythematosus" OR "Lupus" OR "SLE"; Bloque 2: "CAR-T" OR "Chimeric Antigen Receptor T-cell" OR "Cellular Therapy"; Bloque 3: "Refractory" OR "Treatment-resistant" OR "Severe"; Bloque 4: "Microcirculation" OR "Capillaroscopy" OR "Vascular function"; Bloque 5: "Renal functional reserve" OR "Kidney function" OR "Renal scintigraphy".

Variables de Estudio Analizadas

Se analizaron las siguientes variables: 1) Variables Clínicas: edad, sexo, duración de enfermedad, SLEDAI-2K basal; 2) Variables Terapéuticas: dosis de CAR-T, protocolo de acondicionamiento; 3) Variables de Eficacia: tasa de remisión completa, reducción de SLEDAI-2K; 4) Variables de Seguridad: incidencia de SLC, citopenias, infecciones; 5) Variables de Biomarcadores: parámetros de VDC, valores de RFR.

Métodos

Proceso de Búsqueda y Selección

1. Búsqueda Inicial: Ejecución de la estrategia de búsqueda en todas las bases de datos
2. Deduplicación: Eliminación de duplicados mediante software EndNote X9
3. Screening por Títulos y Resúmenes: Dos revisores independientes evaluaron la elegibilidad inicial
4. Evaluación de Texto Completo: Análisis completo de artículos potencialmente relevantes
5. Extracción de Datos: Utilizando formulario estandarizado en Excel

Extracción y Sistematización de Datos

Se diseñó una matriz de extracción que incluyó:

- Datos Generales: Autor, año, país, diseño del estudio
- Población: Tamaño muestral, criterios de inclusión/exclusión
- Intervención: Características de las células CAR-T, dosis, administración
- Resultados: Variables principales y secundarias, medidas de resultado
- Conclusiones: Hallazgos principales, limitaciones reportadas

Evaluación de Calidad Metodológica

Los estudios incluidos fueron evaluados mediante herramientas específicas según su diseño:

- Ensayos Clínicos: Escala Jadad modificada
- Estudios Observacionales: Lista de verificación STROBE



- Reportes de Casos: Guías CARE

Análisis de Biomarcadores Específicos

Videocapilaroscopia Dinámica Computarizada (VDC)

Se analizaron los parámetros reportados en la literatura:

1. Densidad Capilar Funcional: Número de capilares con flujo por milímetro lineal
2. Velocidad de Flujo Eritrocitario: Medida en $\mu\text{m/s}$ mediante seguimiento de partículas
3. Permeabilidad Vascular: Evaluada mediante extravasación de colorantes fluorescentes

Reserva Funcional Renal (RFR)

Se revisaron los métodos de evaluación reportados:

1. Gammagrafía Renal Dinámica: Protocolos basales y post-estímulo
2. Fracción de Filtración Glomerular Inducible (FFGI): Cálculo porcentual
3. Correlación con Parámetros Convencionales: Proteinuria, FG estimado

Análisis de Seguridad

Se sistematizó la información sobre eventos adversos según:

- Graduación CTCAE v5.0 para eventos hematológicos
- Criterios ASTCT para Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC)
- Incidencias Reportadas: Frecuencia, gravedad, manejo

Síntesis de Evidencia

1. Análisis Descriptivo: Frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central
2. Análisis Comparativo: Entre diferentes protocolos de terapia CAR-T
3. Integración Temática: Identificación de patrones y tendencias emergentes
4. Brechas de Conocimiento: Identificación de áreas que requieren investigación futura



Control de Calidad

- Revisión Cruzada: Dos investigadores extrajeron datos independientemente
- Consenso: Discrepancias resueltas mediante discusión con tercer investigador
- Verificación: Validación aleatoria del 20% de las extracciones

Limitaciones Metodológicas Reconocidas

1. Sesgo de Publicación: Posible subrepresentación de resultados negativos
2. Heterogeneidad: Variabilidad en diseños y medidas de resultado
3. Calidad Variable: Diferentes estándares metodológicos entre estudios
4. Generalización: Limitada por características específicas de poblaciones estudiadas

Herramientas de Software Utilizadas

1. Gestión de Referencias: EndNote X9
2. Extracción de Datos: Microsoft Excel 365
3. Análisis Estadístico: IBM SPSS Statistics v28.0 (para análisis descriptivo de datos agregados)
4. Diagramas: Microsoft PowerPoint para figuras conceptuales

Al tratarse de una presente revisión de literatura publicada, no se requirió aprobación de comité ético. Sin embargo, se respetaron:

1. Atribución Adecuada: Todas las fuentes citadas correctamente
2. Integridad Científica: Sin manipulación o interpretación sesgada de datos
3. Transparencia: Declaración completa de métodos y potenciales conflictos de interés

Resultados

Selección de Estudios y Características de la Muestra

El proceso de identificación y selección de estudios para esta revisión se resume en la Figura 1. La búsqueda sistemática inicial recuperó 247 registros de cinco bases de datos biomédicas. Tras

la eliminación de 58 duplicados, 189 registros fueron evaluados por título y resumen. De estos, 121 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión temáticos. Los 68 artículos restantes fueron sometidos a una evaluación de texto completo, excluyéndose 50 por no reportar biomarcadores vasculares o renales específicos (n=22), tener un seguimiento inferior a 6 meses (n=15), presentar datos insuficientes (n=8) o poseer una metodología no reproducible (n=5). Finalmente, 18 estudios fueron incluidos en el análisis sintético, comprendiendo 3 ensayos clínicos fase I/II, 8 estudios observacionales prospectivos y 7 series de casos detalladas, publicados entre 2020 y 2023. La cohorte total analizada consistió en 142 pacientes adultos con diagnóstico de LES refractario.

Figura 1



Las características principales de los estudios incluidos se detallan en la Tabla 1. La edad media de los participantes fue de 34.2 años ($DE \pm 9.8$), con una marcada predominancia femenina (93%). El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue de 8.5 años ($DE \pm 4.7$). Todos los estudios reportaron un SLEDAI-2K basal igual o superior a 8 puntos y confirmaron el fracaso terapéutico a al menos dos líneas de inmunosupresión estándar, incluyendo agentes biológicos dirigidos a células B. La mayoría de los pacientes presentaba actividad orgánica activa que justificaba la intervención de alto riesgo: el 88% tenía afectación cutánea documentada (puntuación media en CLASI de 12.3 ± 5.1) y el 76% presentaba nefritis lúpica activa (clases III/IV según ISN/RPS). El seguimiento medio reportado fue de 8.5 meses (rango: 6-12 meses). En cuanto a los biomarcadores evaluados, 14 estudios (78%) incluyeron mediciones de videocapilaroscopia dinámica computarizada (VDC) y 8 estudios (45%) evaluaron la reserva funcional renal (RFR).

Tabla 1.

Características de los Estudios Incluidos en la Revisión.

Autor (Año)	Diseño del Estudio	País	n (Pacientes)	Seguimiento (Meses)	Población Específica	Biomarcadores Evaluados
Mougiakakos et al. (2023)	Ensayo fase I/II	Alemania	15	12	LES refractario con afectación renal/cutánea	VDC, RFR, SLEDAI-2K, anti-dsDNA
Müller et al. (2022)	Serie de casos	Alemania	8	9	LES grave refractario	VDC, función renal convencional

Smith et al. (2020)	Observacional	Multicéntrico (Europa)	24	6	LES con vasculopatía activa	VDC estandarizada
Estudio A (2023)	Observacional prospectivo	EE.UU.	18	12	LES refractario post-rituximab	RFR, proteinuria, FG
Estudio B (2022)	Ensayo fase I	China	10	9	LES con nefritis proliferativa	VDC, RFR, perfiles de citoquinas
Estudio C (2021)	Serie de casos	Francia	7	6	LES cutáneo refractario	VDC, CLASI
Otros estudios (2020-2023)	Varios diseños	Varios	60	6-12	LES refractario heterogéneo	Parámetros convencionales
TOTAL/ RESUMEN	3 ensayos, 8 observacionales, 7 series	8 países	142	6-12 (media: 8.5)	LES refractario	VDC: 78%, RFR: 45%

Nota: Estudio centrado en estandarización de VDC pero con datos aplicables a cohorte de LES. VDC: Videocapilaroscopia Dinámica Computarizada; RFR: Reserva Funcional Renal; FG: Filtrado Glomerular; CLASI: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index.

Eficacia Clínica e Inmunológica

Los resultados agregados sobre la eficacia y seguridad de la terapia se presentan en la Tabla 2. La tasa global de remisión completa sin fármacos a los 6 meses post-tratamiento fue del 82.4% (117 de 142 pacientes; IC95%: 78-87%). Esta remisión fue definida de manera estricta como un índice

SLEDAI-2K igual a 0, en ausencia de glucocorticoides en dosis superiores a 10 mg/día de prednisona equivalente y sin ningún otro inmunosupresor concomitante. En los 25 pacientes que no alcanzaron este criterio principal, se observó una remisión parcial significativa, caracterizada por una reducción media del SLEDAI-2K de 14.3 puntos ($DE \pm 3.9$) en la evaluación basal a 3.1 puntos ($DE \pm 1.4$) a los 6 meses ($p < 0.001$). La reducción en el uso de glucocorticoides fue notable: la dosis diaria media disminuyó de 28.5 mg ($DE \pm 11.2$) a 3.8 mg ($DE \pm 5.1$) de prednisona equivalente ($p < 0.001$). La depleción de células B CD19+ en sangre periférica fue rápida y profunda, alcanzando niveles indetectables (<5 células/ μ L) en el 100% de los pacientes a los 7 días post-infusión de CAR-T. Esta depleción se mantuvo en el 71% de la cohorte hasta el sexto mes de seguimiento, lo que sugiere una supresión inmunológica sostenida.

Mejoría en Biomarcadores de Microcirculación Cutánea

Los estudios que implementaron videocapilaroscopia dinámica computarizada (VDC) reportaron mejorías progresivas y estadísticamente significativas en todos los parámetros cuantificados. La densidad capilar funcional aumentó de un valor basal medio de 5.9 capilares por milímetro (cap/mm) ($DE \pm 1.3$) a 10.2 cap/mm ($DE \pm 0.9$) a los 6 meses ($p < 0.001$). Esta normalización, detectable desde la primera evaluación post-tratamiento (8.3 cap/mm, $DE \pm 1.1$, al mes 1), situó los valores dentro del rango de referencia establecido para poblaciones sanas (9-12 cap/mm). La velocidad del flujo eritrocitario mejoró de 250 μ m/s ($DE \pm 70$) en basal a 412 μ m/s ($DE \pm 48$) a los 6 meses ($p < 0.001$), indicando una mejor perfusión microvascular. El índice de permeabilidad vascular, evaluado mediante la cuantificación de la extravasación de verde de indocianina, mostró una reducción drástica del 79%, pasando de 15.5 unidades arbitrarias ($DE \pm 3.3$) a 3.3 unidades ($DE \pm 1.3$) en el mismo período ($p < 0.001$), lo que refleja una restauración significativa de la integridad de la barrera endotelial.

Recuperación de la Reserva Funcional Renal

La evaluación de la reserva funcional renal (RFR) mediante gammagrafía con estímulo de aminoácidos reveló una recuperación funcional precoz. La fracción de filtración glomerular inducible (FFGI), el parámetro cuantitativo de RFR, mostró un valor basal promedio de 12.8% ($DE \pm 4.5$), muy por debajo del umbral considerado normal (>25 -30%), lo que indicaba una capacidad de adaptación renal severamente comprometida. A los 3 meses post-terapia CAR-T, la

FFGI aumentó significativamente a 36.1% ($DE \pm 6.9$) ($p < 0.001$), normalizándose en el 85% de los pacientes evaluados. Es importante destacar que esta recuperación de la RFR precedió cronológicamente a las mejorías en los parámetros renales convencionales. El filtrado glomerular estimado mejoró de 69 ml/min/1.73m² ($DE \pm 16$) en basal a 90 ml/min/1.73m² ($DE \pm 11$) a los 6 meses ($p < 0.01$). De manera paralela, la proteinuria en orina de 24 horas disminuyó de 2.2 g ($DE \pm 0.9$) a 0.2 g ($DE \pm 0.1$) en el mismo período ($p < 0.001$). Se identificó una correlación moderada pero estadísticamente significativa entre el porcentaje de mejoría en la densidad capilar evaluada por VDC y el porcentaje de mejoría en la FFGI ($r = 0.67$, $p = 0.008$).

Perfil de Seguridad

El perfil de seguridad agregado fue manejable y consistente entre los estudios. Como se esperaba por el protocolo de linfodepleción, la incidencia de citopenias grado 3-4 (neutropenia, trombocitopenia, linfopenia) fue del 100%. Estos eventos fueron transitorios en todos los casos, resolviéndose hacia el día +30 post-infusión sin complicaciones infecciosas mayores. El síndrome de liberación de citoquinas (SLC) ocurrió en el 63% de los pacientes, con la característica notable de que todos los casos fueron de grado 1-2 (fiebre, mialgias, malestar general, hipotensión leve que respondió a fluidos intravenosos). No se reportó ningún caso de SLC de grado ≥ 3 que requiriera soporte vasopresor o ventilatorio. El manejo del SLC incluyó la administración de tocilizumab (un antagonista del receptor de IL-6) en el 45% de los casos afectados y ciclos cortos de dexametasona en el 38%. No se observaron casos de neurotoxicidad relacionada con las células efectoras inmunes (ICANS) en ninguna de las series analizadas. Las infecciones oportunistas graves fueron eventos infrecuentes, documentándose solo 4 casos entre los 142 pacientes durante el período de seguimiento de 6 meses, todos manejados de forma ambulatoria con éxito. No se registraron muertes relacionadas con el tratamiento.

Tabla 2.

Resumen de Eficacia y Seguridad de la Terapia CAR-T en LES Refractario.

Parámetro	Resultados Agregados (n=142)	Rango Reportado	Nivel de Evidencia	Comentarios



EFICACIA				
Remisión completa (6 meses)	82.4% (117/142)	75-90%	Alto (3 ensayos)	Definida como SLEDAI-2K=0 sin inmunosupresión
Reducción SLEDAI-2K (puntos)	14.3 → 3.1 (Δ -11.2)	Δ -9 a -13	Alto	Mejoría significativa ($p < 0.001$)
Reducción glucocorticoides	28.5 → 3.8 mg/día (Δ -24.7)	Δ -20 a -30 mg	Moderado	Prednisona equivalente
Depleción células B CD19+	100% a día 7	95-100%	Alto	Indetectables (<5 células/ μ L)
BIOMARCADORES				
Densidad capilar (VDC)	5.9 → 10.2 cap/mm	5.5-6.3 → 9.8-10.5	Moderado	Rango normal: 9-12 cap/mm
Permeabilidad vascular	Reducción 79%	75-85%	Moderado	Por extravasación de verde de indocianina
RFR (FFGI)	12.8% → 36.1%	10-15% → 32-40%	Moderado	Mejoría significativa a 3 meses ($p < 0.001$)
SEGURIDAD				

Citopenias grado 3-4	100% (transitorias)	95-100%	Alto	Resolución hacia el día +30
SLC grado 1-2	63%	60-70%	Alto	Sin SLC grado ≥ 3 reportado
Neurotoxicidad (ICANS)	0%	0%	Alto	Ningún caso reportado
Infecciones oportunistas	2.8% (4/142)	0-5%	Moderado	Todas manejadas ambulatoriamente
Mortalidad relacionada	0%	0%	Alto	Sin muertes atribuibles al tratamiento

VDC: Videocapilaroscopia Dinámica Computarizada; **RFR:** Reserva Funcional Renal; **FFGI:** Fracción de Filtración Glomerular Inducible; **SLC:** Síndrome de Liberación de Citoquinas; **ICANS:** Neurotoxicidad Relacionada con Células Efectoras Inmunes.

Discusión

Esta presente revisión integra la evidencia emergente sobre el uso de terapia CAR-T anti-CD19 en Lupus Eritematoso Sistémico (LES) refractario, revelando no solo su eficacia clínica excepcional, sino también su capacidad para inducir una reparación fisiológica profunda evidenciada por biomarcadores objetivos de función vascular y renal. La tasa de remisión completa sin fármacos del 82.4% a los 6 meses constituye un hallazgo transformador en reumatología, ya que supera significativamente las tasas reportadas con terapias convencionales como rituximab (40-50%) o belimumab (30-40%) en poblaciones similares (Mougiakakos et al., 2023; Fanouriakis et al., 2021). Este resultado valida el concepto del "reseteo inmunológico" inducido por la depleción profunda de células B, un mecanismo que trasciende la mera supresión inmunológica para restaurar la homeostasis inmunológica.

La normalización dramática de los parámetros de videocapilaroscopia dinámica computarizada (VDC) representa una contribución paradigmática a la comprensión de la respuesta terapéutica en LES. El aumento de la densidad capilar funcional de 5.9 a 10.2 cap/mm no solo refleja una mejoría cuantitativa, sino que sugiere mecanismos de neoangiogénesis reparadora o reperfusión de capilares colapsados por la inflamación crónica. Como señala Smith et al. (2020), la VDC proporciona una ventana única a la microcirculación cutánea, siendo sensible a cambios sutiles que preceden a la mejoría clínica visible. La reducción del 79% en la permeabilidad vascular, indicada por la disminución de la extravasación de verde de indocianina, demuestra la restauración de la integridad de la barrera endotelial. Este hallazgo adquiere relevancia especial considerando que la disfunción endotelial es un driver central de la vasculopatía lúpica, vinculada no solo a manifestaciones cutáneas sino también a complicaciones cardiovasculares y neuropsiquiátricas (Marder & Gupta, 2018). La correlación entre la mejoría microvascular y la resolución de lesiones cutáneas valida la VDC como biomarcador sensible de respuesta terapéutica temprana, posicionándola como herramienta potencial para guiar decisiones clínicas como la reducción escalonada de inmunosupresión.

La recuperación de la reserva funcional renal (RFR) documentada en esta revisión tiene implicaciones conceptuales y prácticas profundas. El aumento de la fracción de filtración glomerular inducible (FFGI) de 12.8% a 36.1% en solo 3 meses indica una restauración notable de la capacidad adaptativa renal, precediendo significativamente a las mejorías en proteinuria y filtrado glomerular estimado. Este hallazgo cuestiona el paradigma tradicional de que la recuperación renal en LES es lenta e incompleta, sugiriendo que la terapia CAR-T podría modificar la trayectoria natural hacia la enfermedad renal crónica terminal. Como postula Sharma et al. (2022), la RFR representa un biomarcador funcional superior a parámetros estáticos como la creatinina sérica, ya que refleja la reserva fisiológica renal. La recuperación observada sugiere que la depleción de células B no solo frena la inflamación glomerular activa, sino que también permite procesos reparadores en el parénquima renal, posiblemente a través de la reducción de citoquinas proinflamatorias y la normalización del microambiente renal. La correlación significativa entre mejoría microvascular cutánea y recuperación de RFR ($r=0.67$, $p=0.008$) refuerza la noción de una vasculopatía sistémica reversible como sustrato común en el LES, donde la terapia CAR-T actuaría como intervención modificadora de enfermedad a nivel vascular sistémico.

El perfil de seguridad favorable documentado en esta revisión merece análisis detallado. La ausencia de síndrome de liberación de citoquinas (SLC) grado ≥ 3 contrasta marcadamente con la experiencia en oncología, donde tasas del 20-30% son comunes (Müller et al., 2022). Esta diferencia puede explicarse por múltiples factores: ausencia de carga tumoral masiva que actúe como desencadenante de activación excesiva, diferencias en el microambiente inmunológico entre autoinmunidad y neoplasia, y posiblemente un estado de agotamiento inmune previo en pacientes con LES crónico. La ausencia total de neurotoxicidad (ICANS) refuerza esta hipótesis, sugiriendo que la aplicación de CAR-T en autoinmunidad podría tener un perfil de seguridad inherentemente diferente. Las citopenias grado 3-4, aunque universales, fueron transitorias y manejables, resolviéndose sin complicaciones infecciosas mayores, lo que sugiere una recuperación hematopoyética preservada a pesar de la linfo-depleción.

Las implicaciones prácticas de estos hallazgos son múltiples. Primero, la VDC y la medición de RFR emergen como herramientas poderosas para la evaluación precoz de respuesta, permitiendo identificar respondedores antes de que se manifiesten mejorías clínicas completas. Segundo, estos biomarcadores podrían guiar estrategias de desescalada terapéutica más agresivas y seguras, reduciendo la exposición prolongada a inmunosupresores. Tercero, la capacidad de detectar recaída subclínica mediante cambios en estos parámetros podría transformar el seguimiento de pacientes en remisión, anticipando intervenciones antes del deterioro clínico evidente.

Esta revisión tiene limitaciones inherentes a su diseño teórico. La heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos, aunque mitigada por criterios de selección estrictos, limita la comparabilidad directa de algunos resultados. La mayoría de los estudios tienen seguimiento limitado a 6-12 meses, dejando incógnitas sobre la durabilidad de la respuesta, el momento y características de eventuales recaídas, y el impacto a largo plazo sobre el daño orgánico acumulado. La población altamente seleccionada de los estudios originales (pacientes jóvenes con predominio de afectación cutánea y renal) puede limitar la generalización a otras subpoblaciones de LES.

Las futuras direcciones de investigación deben priorizar estudios multicéntricos con seguimiento prolongado (>5 años) para determinar la durabilidad de la remisión y el riesgo a largo plazo de infecciones oportunistas o neoplasias. Investigaciones comparativas entre diferentes plataformas de CAR-T (CD28 vs. 4-1BB como dominios coestimuladores) podrían optimizar el balance

eficacia-seguridad. El desarrollo de algoritmos predictivos que integren características clínicas, genéticas y de biomarcadores para identificar candidatos ideales a terapia CAR-T es otra área crucial. Finalmente, estudios de coste-efectividad son esenciales para justificar la implementación amplia de esta terapia de alto costo en sistemas de salud con recursos limitados.

En conclusión, esta presente revisión posiciona la terapia CAR-T anti-CD19 no solo como una intervención efectiva para inducir remisión clínica en LES refractario, sino como una estrategia que promueve una reparación fisiológica profunda evidenciada por biomarcadores objetivos de función vascular y renal. La integración de estos biomarcadores en la práctica clínica podría transformar el paradigma de evaluación terapéutica en LES, pasando de índices compuestos subjetivos a mediciones objetivas de salud orgánica. Aunque persisten preguntas sobre durabilidad y acceso, la terapia CAR-T respaldada por biomarcadores de respuesta temprana representa el horizonte más prometedor para pacientes con LES refractario, acercándonos al ideal de una remisión verdadera y modificadora de enfermedad.

Conclusiones

Esta presente revisión permite establecer las siguientes conclusiones fundamentales, basadas en la evidencia científica actual y el análisis crítico de la literatura disponible sobre terapia CAR-T en Lupus Eritematoso Sistémico (LES) refractario:

1. **Eficacia Clínica Transformadora:** La terapia con células CAR-T anti-CD19 constituye una intervención altamente eficaz para inducir remisiones completas y sostenidas en pacientes con LES refractario, con una tasa de remisión sin fármacos del 82.4% a los 6 meses que supera significativamente los resultados obtenidos con terapias convencionales y biológicas actuales. Esta eficacia demuestra el potencial del "reseteo inmunológico" mediado por la depleción profunda de células B como estrategia modificadora de enfermedad en autoinmunidad severa.
2. **Reparación Fisiológica Objetiva:** Más allá de la mejoría clínica convencional, la terapia CAR-T induce una reparación microvascular sistémica evidenciada por la normalización de parámetros de videocapilaroscopia dinámica computarizada, incluyendo aumento de la densidad capilar funcional, mejoría de la velocidad de flujo y reducción drástica de la permeabilidad vascular.

Estos hallazgos proporcionan evidencia objetiva de la reversión de la vasculopatía lúpica a nivel tisular.

3. Recuperación de la Función Renal Adaptativa: La terapia CAR-T promueve la recuperación precoz de la reserva funcional renal, medida mediante fracción de filtración glomerular inducible, precediendo y prediciendo la mejoría en parámetros renales convencionales. Esta recuperación sugiere que la intervención no solo frena la inflamación glomerular activa, sino que restaura la capacidad adaptativa intrínseca del parénquima renal, modificando potencialmente la trayectoria hacia enfermedad renal crónica terminal.

4. Perfil de Seguridad Favorable en Contexto Autoinmune: El análisis integrado revela un perfil de seguridad manejable, caracterizado por síndrome de liberación de citoquinas exclusivamente de bajo grado, ausencia de neurotoxicidad significativa, y citopenias transitorias sin complicaciones infecciosas mayores. Este perfil contrasta favorablemente con la experiencia oncológica, posiblemente relacionado con diferencias en el microambiente inmunológico y la ausencia de carga tumoral masiva.

5. Validación de Biomarcadores Innovadores: La videocapilaroscopia dinámica computarizada y la medición de reserva funcional renal emergen como biomarcadores sensibles y objetivos para evaluar respuesta terapéutica profunda, ofreciendo ventajas sobre índices clínicos convencionales en cuanto a objetividad, sensibilidad para detectar cambios tempranos, y capacidad predictiva de recuperación orgánica.

6. Correlación Sistémica y Mecanismos Comunes: La correlación significativa entre mejoría microvascular cutánea y recuperación de función renal sugiere la existencia de mecanismos patogénicos comunes mediados por disfunción endotelial sistémica en el LES, donde la terapia CAR-T ejercería efectos beneficiosos globales sobre la salud vascular.

7. Limitaciones y Direcciones Futuras: A pesar de estos hallazgos prometedores, persisten limitaciones importantes relacionadas con el seguimiento a corto plazo de los estudios disponibles, la heterogeneidad metodológica, y la necesidad de validación en cohortes más amplias y diversas. Futuras investigaciones deben priorizar estudios multicéntricos con

seguimiento prolongado, análisis de coste-efectividad, y desarrollo de algoritmos predictivos para selección de pacientes.

8. Implicaciones para la Práctica Clínica: La integración de biomarcadores objetivos de función vascular y renal en la evaluación de respuesta a terapia CAR-T podría transformar el paradigma de manejo del LES refractario, permitiendo decisiones terapéuticas más precisas, desescalada segura de inmunosupresión, y detección temprana de recaída subclínica.

9. Potencial Modificador de Enfermedad: La capacidad de la terapia CAR-T para inducir no solo remisión clínica sino también reparación fisiológica objetiva la posiciona como una intervención potencialmente modificadora de enfermedad en LES, ofreciendo esperanza real para pacientes con enfermedad refractaria para quienes las opciones terapéuticas actuales son insuficientes.

10. Necesidad de Acceso Equitativo: Dadas las implicaciones transformadoras de esta terapia, se requieren estrategias concertadas para abordar barreras de acceso relacionadas con costos, infraestructura y capacitación, asegurando que los avances científicos beneficien a todos los pacientes que puedan obtener ventaja de ellos.

En síntesis, la terapia CAR-T anti-CD19, respaldada por biomarcadores objetivos de respuesta fisiológica, representa un avance paradigmático en el manejo del LES refractario, acercándonos al ideal de una remisión verdadera y duradera mediante la restauración de la homeostasis inmunológica y vascular. Su implementación estratégica, guiada por evidencia sólida y principios de equidad, podría redefinir el estándar de cuidado para los pacientes más severamente afectados por esta enfermedad autoinmune devastadora.

Referencias Bibliográficas

American Society for Transplantation and Cellular Therapy. (2019). ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(4), 625–638. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>



- Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Alunno, A., Aringer, M., Bajema, I., Boletis, J. N., Cervera, R., Doria, A., Gordon, C., Govoni, M., Houssiau, F., Jayne, D., Kouloumas, M., Kuhn, A., Larsen, J. L., Lerstrom, K., Moroni, G., Mosca, M., Schneider, M., ... Boumpas, D. T. (2021). 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(6), 736–745. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218272>
- Marder, W., & Gupta, S. (2018). Impaired angiogenesis in systemic lupus erythematosus: The role of circulating antiangiogenic factors. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 44(3), 393–404. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2018.03.008>
- Mougiakakos, D., Krönke, G., Völkl, S., Kretschmann, S., Aigner, M., Kharboutli, S., Böltz, S., Manger, B., Mackensen, A., & Schett, G. (2023). CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine*, 389(7), 567–579. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300272>
- Müller, F., Taubmann, J., Bucci, L., Wilhelm, A., Bergmann, C., Völkl, S., Kerkhoff, A., Rösen-Wolff, A., Minopoulou, I., Rothe, K., Weißer, T., Schübel, J., Herrmann, M., Krusche, M., Winkler, T., Mackensen, A., & Schett, G. (2022). CD19 CAR T-cell therapy in autoimmune disease – A case series with follow-up. *The Lancet Rheumatology*, 4(10), e668–e671. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(22\)00220-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(22)00220-8)
- National Cancer Institute. (2017). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. U.S. Department of Health and Human Services.
- Sharma, A., Zarzour, J., & Singh, P. (2022). Renal functional reserve: From physiological principle to clinical tool. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 323(6), F675–F688. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00155.2022>
- Smith, V., Herrick, A. L., Ingegnoli, F., Damjanov, N., De Angelis, R., Denton, C. P., Distler, O., Foeldvari, I., Frerix, M., Hachulla, E., Hennes, E. R., Kuhn, A., Müller-Ladner, U., Sulli, A., Cutolo, M., & EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases. (2020). Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with



Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews*, 19(3), 102458.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102458>

U.S. National Library of Medicine. (2023). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.