

AUTOINMUNIDAD

ISSN: 2545-6032

DIRECTORES

Alfredo Arturi
Juan José Scali

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Damián Duarte Noes
Carlos Perandones

EDITORES DE ÁREA

Gabriel Aguilar
Paula Alba
Estrella Asayag
Cristina Battagliotti
Verónica Bellomio
Carlos M. Boccia
Jorge Correale
Entique Díaz Canton
Gabriel Magariños
Alejandro Nitsche
Daniel Piñeiro
Ariel Schlaen

COMITÉ ASESOR EDITORIAL

Alberto Allievi
Antonio Catalán Pellet
Gustavo Citera
Horacio di Fonzo
Kumiko Eiguchi
Ricardo Galimberti
José A. Maldonado Cocco
Pablo Mannucci Walter
Marcelo Melero
Carlos Mosca
Domingo Palmero
Juan E. Perea
Eduardo A. Rodríguez
Enrique R. Soriano

DIRECTOR DE EDICIÓN

Guillermo Prado

Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Volumen 9 – Número 28 – Julio 2024

📌 Editorial

📌 Síndrome antifosfolipídico, actualización y escenarios complejos: visión del reumatólogo y del internista vascular. Revisión narrativa de la literatura

📌 Modificaciones epigenéticas en la psoriasis cutánea

📌 Análisis del riesgo de reactivación de tuberculosis en pacientes con agentes biológicos para psoriasis: revisión narrativa

📌 Penfigoide ampollar en un paciente con psoriasis de difícil manejo tratado con secukinumab



<https://autoinmunidad.wixsite.com/website>

AUTOINMUNIDAD

Consejo Editorial

ISSN: 2545-6032

Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Volumen 9 – Número 28 – Julio 2024

Directores

Alfredo S. Arturi

Doctor en Medicina (UNLP). Especialista Consultor en Reumatología. Profesor de Reumatología (UNLP). Maestro de la Reumatología Argentina SAR.

Juan J. Scali

Médico Reumatólogo / Osteólogo. Maestro de la Reumatología Argentina. Ex Jefe Unidad de Reumatología del H. G. A. C. G. Durand. Codirector del Curso Superior de Especialización de Reumatología. SAR-UBA. Facultad de Medicina de Buenos Aires.

ALERGIA E INMUNOPATOLOGÍA

Estrella Asayag

Especialista en Alergia e Inmunología. Jefa a Cargo Servicio de Alergia. Hospital Churrucú Visca. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología. Directora Curso de Especialistas Alergia e Inmunopatología S.A.A. e I.

Secretaría de Redacción

Ilse Behrends

Especialista en Pediatría, Alergia e Inmunología. Médica de Planta Servicio de Alergia Hospital Churrucú-Visca. Secretaria del Curso Superior de Alergia e Inmunopatología S.A.A. e I.

Lilian Psathakis

Especialista en Clínica Médica y Alergia e Inmunología. Médica de Planta Servicio de Alergia. Hospital Churrucú Visca. Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología.

CARDIOLOGÍA

Daniel Piñeiro – Editor

Profesor de Medicina. Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina. Chair, Assembly of International Governors, American College of Cardiology

Secretaría de Redacción

Nicolás Gutiérrez de la Cárcova

Hospital de Clínicas José de San Martín. Buenos Aires

DERMATOLOGÍA

Gabriel Magariños – Editor

Profesor Asociado de Dermatología. Universidad del Salvador. Dermatólogo a cargo del Área de Ensayos Clínicos Psoriasis. Medicina Interdisciplinaria. Dermatopatólogo del Hospital Británico de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

María Laura Galimberti

Hospital Italiano de Buenos Aires.

Geraldina Rodríguez Rivello

Hospital Prof. Alejandro Posadas. El Palomar. Pcia. de Buenos Aires. Hospital San Juan de Dios. Ramos Mejía. Prov. de Buenos Aires.

DIAGNÓSTICO POR IMÁGENES

Gabriel Aguilar – Editor

Médico Especialista en Diagnóstico por Imágenes. Jefe del Área de Imágenes Musculoesqueléticas. Centro Rossi. Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

Fernanda Caillava

Médica Especialista en Diagnóstico por Imágenes. Subespecialista en Imágenes Musculoesqueléticas. Médica Staff del Área de Imágenes Musculoesqueléticas. Centro Rossi. Buenos Aires. Argentina

Secretarios de Redacción

Damián Duarte Noes

Jefe de Servicio de Reumatología. Hospital Británico de Buenos Aires.

Carlos E. Perandones

Doctor en Medicina. Universidad de Buenos Aires. Fellow del American College of Physician (FACP). Jefe de Reumatología FLENI. Jefe de Reumatología. Fundación Favalaro.

ENFERMEDADES

AUTOINMUNES SISTÉMICAS

Paula Alba – Editora

Médica especialista en Medicina Interna y Reumatología. Jefa de Servicio de Reumatología. Hospital Córdoba. Prof. Asociada de Reumatología, Cátedra de Semiología, FCM, UNC. Córdoba

Secretaría de Redacción

Carla Maldini

Médica especialista en Reumatología. Hospital Córdoba. Instituto Modelo de Cardiología, Córdoba.

Cristina Battagliotti – Editora

Médica Reumatóloga. Jefa de Reumatología Hospital de Niños "Dr. Orlando Alassia" Santa Fe.

Secretaría de Redacción

Rosana Quintana

Centro Regional de Enfermedades Autoinmunes y Reumáticas. Grupo Oroño(GO-CREAR). Rosario

Ana Laura Tolin

Servicio de Inmunología. Hospital Dr. Humberto Notti, Mendoza.

Verónica I. Bellomio – Editora

Jefa del Servicio de Reumatología. Directora de Residencia de Reumatología. Presidente del Comité Científico de la SAR. Hospital Agel C. Padilla. San Miguel de Tucumán. Tucumán.

Secretaría de Redacción

Ana Lucía Barbaglia

Médica Reumatóloga de Planta. Servicio de Reumatología. Instructora de la Residencia de Reumatología. Hospital Agel C. Padilla. Docente de la Facultad de Medicina de la UNT. San Miguel de Tucumán.

Alejandro Nitsche – Editor

Jefe de Reumatología. Hospital Alemán de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

Cristina Amitrano

Médica Especialista en Reumatología/Medicina Interna/Medicina Legal. Staff Hospital Alemán de Buenos Aires.

María Josefina Molina

Médica Especialista en Reumatología. Clínica A.M.E.B.P.B.A.

Edición

Director de Edición

Guillermo Prado

Arkhetipo, Arte en Comunicación.

Secretario de Edición

Tiago G. Prado

Arkhetipo, Arte en Comunicación.

NEUROINMUNOLOGÍA

Jorge Correale – Editor

Médico Neurólogo. Jefe de Neuroinmunología y Enfermedades Desmielinizantes. Fleni. Fellow Instituto Karolinska Estocolmo. Fellow Universidad del Sur de California, Los Angeles, USA. Vicepresidente del Comité Médico y Científico Federación Mundial de Esclerosis Múltiple. Miembro del Comité Internacional de Ensayos Clínicos en Esclerosis Múltiple.

Prof. Dr. Andrés María Villa – Editor

Jefe Sección Neuroinmunología. H. G. A. Dr. José María Ramos Mejía. Profesor Regular Adjunto de Neurología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Director Centro Argentino de Referencia en Neuroinmunología (CADENI). Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

Secretaría de Redacción

Analisa Manin

Médica Neuróloga. Sección Neuroinmunología. H. G. A. Dr. José María Ramos Mejía. Miembro del Centro Argentino de Neuroinmunología (CADENI). Facultad de Medicina. UBA

OF TALMOLOGÍA

Ariel Schlaen – Editor

Médico Oftalmólogo. Subjefe de la Sección de Uveítis. Hospital de Clínicas José de San Martín. Jefe de la Sección de Uveítis. Hospital Universitario Austral.

Secretaría de Redacción

María de las Mercedes Frick

Médica Oftalmóloga. Hospital de Clínicas José de San Martín.

María M. López

Médica Oftalmóloga. Médica de planta de la Sección de Uveítis. Hospital de Clínicas José de San Martín.

Soledad Ormaechea

Médica Oftalmóloga. Hospital Universitario Austral. Fellowship de Uveítis en el Hospital de Clínicas José de San Martín.



AUTOINMUNIDAD

Consejo Editorial

ISSN: 2545-6032

Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Volumen 9 – Número 28 – Julio 2024

Comité Asesor Editorial

Antonio Catalán Pellet. *Especialista en Clínica Médica, Reumatología y Medicina Legal. Jefe del Departamento de Medicina H.G.A. Bernardino Rivadavia. Director de la Carrera de la Especialidad en Reumatología-SAR. Profesor de Reumatología Pre-Grado Universidad del Salvador. Posgrado: Uba, Universidad del Salvador y UCA.*

Gustavo Citera. *Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, CABA*

Horacio di Fonzo. *Profesor Regular Adjunto de Medicina. UBA. Profesor Adjunto a cargo de la 1era Cátedra de Medicina. Hospital de Clínicas. José de San Martín. UBA. Jefe de División. Departamento de Medicina. Hospital de Clínicas José de San Martín. UBA. Director de la Carrera de Especialista en Medicina Interna. Hospital de Clínicas. UBA*

Kumiko Eiguchi. *Médica Inmunóloga. Profesora Consulta de Bioquímica e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad del Salvador.*

Ricardo Galimberti. *Profesor Titular de Dermatología. UBA. Ex Jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Italiano de Buenos Aires.*

José A. Maldonado Cocco. *Doctor en Medicina. Profesor Consulta de Reumatología.*

Pablo Mannucci Walter. *Especialista en Inmunología y Reumatología. Coordinador Área Inmunología Hospital Alemán. Médico de Planta Clínica Médica H.G.A. Juan A. Fernández. Director Médico Centro Médico Aprillus. Presidente Sociedad Argentina de Alergia e Inmunopatología. Co-Director Curso Especialistas Alergia e Inmunología.*

Marcelo Melero. *Doctor en Medicina. Profesor Consulta Titular de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.*

Carlos Mosca. *Médico Consulta Honorario. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Profesor Adjunto Consulto de Neumonología. UBA.*

Domingo Palermo. *Jefe División Neumotisiología. Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz. Profesor Titular Neumonología UBA y USAL*

Juan E. Perea. *Doctor de la UBA. Profesor Consulta Titular de Medicina. Facultad de Medicina. UBA.*

Eduardo A. Rodríguez. *Doctor en Medicina. Jefe de Dermatología del H.G.A. Dr. Juan A. Fernández. Profesor titular de Dermatología USAL-UCES.*

Enrique R. Soriano. *Jefe Sección Reumatología. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires.*

Comité Asesor Científico Local

Alberto Allievi. *Profesor Emérito de Medicina. Universidad del Salvador. Director Curso de Enfermedades Autoinmunes, SAR*

María T. Apaz. *Servicio de Reumatología. Clínica Reina Fabiola. Univ. Católica de Córdoba. Córdoba.*

Eleonora Bresan. *División de Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín*

Emilio Buschiazzo. *Médico de Planta Reumatología. Hospital Señor del Milagro. Salta.*

Gustavo Casado. *Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital Militar Central. Director de la Carrera de Especialista en Reumatología. Facultad de Medicina. UBA. CABA.*

Luciana Casalla. *Reumatóloga. Hosp. Nacional A. Posadas. El Palomar. Buenos Aires.*

Santiago Catalán Pellet. *Reumatólogo. Hospital Municipal Rubén Miravalles. Lincoln.*

Federico Ceccato Garay. *Reumatólogo. Centro Médico Sur. Esperanza. Santa Fe.*

María A. Cusa. *Reumatóloga. Instituto Reumatológico Integral. San Fernando. Buenos Aires.*

Diana Dubinky. *Subjefa de Reumatología del Hospital de Clínicas José de San Martín. Coordinadora del Servicio de Reumatología. Sanatorio Güemes. CABA.*

Graciela Espada. *Jefa del Servicio de Reumatología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. CABA.*

Mercedes García. *Jefa de Servicio de Reumatología del HIGA San Martín de La Plata. La Plata.*

Ricardo Galimberti. *Profesor Titular de Dermatología de la Universidad de Buenos Aires y ex Jefe de Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires.*

Amelia Granel. *Reumatóloga. Unidad de Psoriasis y Artritis Psoriásica. Unidad de Transición de Reumatología Pediátrica a Adultos de la Pcia. de Buenos Aires. Hosp. San Roque. Gonnet.*

Julio Hofman. *Maestro de la Reumatología Argentina. Docente de la Carrera Médicos Especialistas en Reumatología. UBA. Ex jefe del Servicio de Reumatología HIGA San Martín. CABA.*

Margarita Landi. *Reumatóloga. Instituto de Rehabilitación Psico Física y Sanatorio Trinidad. CABA.*

Daniela Lobianco. *Jefa de Residentes de Cardiología del Hospital de Clínicas José de San Martín. FCM. UNLP.*

Marta Mamani. *Profesora de Medicina. Jefa Servicio Reumatología. H.G.A. Bernardino Rivadavia. CABA.*

María J. Molina. *Reumatóloga. Hosp. Central de San Isidro Dr. Melchor A. Posse. San Isidro.*

Fabiana Montoya. *Reumatóloga. H.G.A. J. M. Ramos Mejía. Subdirectora de la Carrera Médico Especialista*

en Reumatología. UBA. Sede H.G.A. J. M. Ramos Mejía. CABA.

Soledad Retamozo. *Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Córdoba. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INICSA-UNC-CONICET).*

Adrián Salas. *Instituto Policlínico Gral. San Martín. La Plata.*

Verónica Saurit. *Reumatóloga. Hospital Privado de Córdoba. Córdoba.*

Marina Scolnik. *Reumatóloga. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA.*

Anastasia Secco. *Reumatóloga. Servicio Reumatología. H.G.A. Bernardino Rivadavia. CABA.*

Fernando Sommerfleck. *Reumatólogo. Instituto de Rehabilitación Psicosfísica. CABA.*

Comité Asesor Científico Internacional

J.W.J. Bijlsma. *Professor of Rheumatology. President-elect of EULAR. Dept of Rheumatology & Clinical Immunology. University Medical Center Utrecht. Utrecht. Netherlands.*

Oswaldo Castañeda. *Expresidente de SIBOMM y de la Sociedad Peruana de Reumatología. Lima, Perú.*

Maurizio Cutolo. *Ex Presidente EULAR. Jefe de Departamento de Reumatología. Genova. Italia*

Claudio Galarza-Maldonado. *Unidad de Enfermedades Reumáticas y Autoinmunes. Centro de Lupus. Cuenca Ecuador.*

Gladys G. Leon Dorantes. *Médica Cirujana especializada en Dermatología. Directora de la Unidad de Investigación Clínica y Epidemiológica del Estado de Guerrero (UICyE) Secretaría de Salud, Guerrero.*

Vice-presidente de la Fundación Mexicana para la Dermatología (FMD). Presidente del Grupo Mexicano de Estudios de Psoriasis.

Dennis Mc Gonagle. *NIHR Leeds Musculoskeletal Biomedical Research Unit. Chapel Allerton Hospital, Leeds. Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine. University of Leeds. UK.*

Iain Mc Innes. *Institute of Infection, Immunity and Inflammation, College of Medicine, Veterinary and Life Sciences University of Glasgow. Glasgow. Escocia. UK.*

Ricardo Romitti. *Departamento de Dermatología do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP). Brasil*

Georg Schett. *Departamento de Medicina Interna, Reumatología e Inmunología, Universidad de Erlangen-Nuremberg. Erlangen. Alemania.*

Shoenfeld Yehuda. *Zabludowicz Center for Autoimmune Diseases. Sheba Medical Center. Tel-Aviv University. Israel.*

Moncef Zouali. *Inmunólogo, Director of Research Inserm & University Paris Diderot. Sorbone. Paris. Francia.*

Autoinmunidad se publica cuatro veces por año en los meses de Abril, Junio, Setiembre y Noviembre. R.N.P.I.: en trámite

De acuerdo a la Resolución 627/2007 MS y demás normas vigentes, se deja expresa constancia que la promoción de medicamentos de venta bajo receta se encuentra exclusivamente dirigida a los profesionales facultados para su prescripción.

Propietario: Guillermo Prado. Bahía Blanca 1456 - "2". 1407 CABA. República Argentina. Tel: +54 9 11 3172-2500. autoinmunidad@arkhetypo.com.ar.



Las opiniones expresadas y las declaraciones efectuadas en los artículos, editoriales u otro material contenido en esta publicación y firmados expresan exclusivamente la opinión de sus autores y no necesariamente la del Consejo Editorial y/o Propietario. No están avaladas por ellos ni constituyen la política oficial del Consejo Editorial ni del Propietario, los que no tienen obligación alguna respecto a las mismas. La publicación de un anuncio en esta revista no implica aprobación, garantía ni promoción del producto publicitado ni de su proveedor por parte del Comité de Redacción ni del Propietario. Ni el Comité de Redacción ni el Propietario asumen responsabilidad alguna por daños y/o perjuicios a personas o propiedades provocados por productos, negligencia o cualquier otro factor, causado por el uso o la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas incluidos en el material aquí publicado. No se deberán llevar a cabo pruebas, tratamientos o procedimientos sugeridos a menos que, a juicio exclusivo e independiente del lector, su utilización sea apropiada y se justifique. Dado los rápidos avances de la ciencia médica, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos, tratamientos, terapias y dosis de medicamentos que puedan ser mencionados.

AUTOINMUNIDAD

Índice

ISSN: 2545-6032 - Buenos Aires – Volumen 9 – Número 28 – Julio 2024

EDITORIAL

1. **Despedida de *Autoinmunidad***

ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

2. **Síndrome antifosfolipídico, actualización y escenarios complejos: visión del reumatólogo y del internista vascular. Revisión narrativa de la literatura**
Antiphospholipid syndrome, update, and complex scenarios: vision of the rheumatologist and the vascular internist. Narrative review of the literature
Alejandro Arango Martínez, Carlos J. Velásquez Franco, Rafael I. Herrera Ramos.

PSORIASIS

13. **Modificaciones epigenéticas en la psoriasis cutánea**
Epigenetic modifications in skin psoriasis
Agostina Rodriguez Scarso.

RIESGO DE REACTIVACIÓN DE TUBERCULOSIS POR TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA PSORIASIS EN PLACA

22. **Análisis del riesgo de reactivación de tuberculosis en pacientes con agentes biológicos para psoriasis: revisión narrativa**
Analysis of the Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients Taking Biologics Agents for Psoriasis: A narrative review
Marina Monaco, Paula, Luna, Margarita Larralde.

PENFIGOIDE AMPOLLAR Y PSORIASIS

28. **Penfigoide ampollar en un paciente con psoriasis de difícil manejo tratado con secukinumab**
Bullous pemphigoid in a difficult-to-manage psoriasis patient treated with secukinumab
Mónica R. Di Millia, Rosana Veira,



Editorial

Despedida de *Autoinmunidad*

Sustentar el estado del arte sobre enfermedades inmunomediadas es un desafío para el crecimiento del saber médico dada la multiplicidad de especialidades involucradas y la constante evolución de los tratamientos, tanto en aquellas patologías órgano específicas como en las autoinmunes sistémicas.

Reproducimos este párrafo que se encuentra en el editorial de la primera edición pues en él se sintetiza el objetivo que hemos intentado mantener en cada número, naturalmente con sus más y sus menos. Hoy, lamentablemente, no podemos reafirmar dicha aspiración pues no disponemos del material idóneo para sustentarla.

Ante esta alternativa que nos sumerge en la disyuntiva del ser o no ser hemos decidido discontinuar *Autoinmunidad* luego de haber realizado 28 ediciones. Si bien es verídico que todo proceso tiene un final no es menos cierto que nunca sabemos ni el donde ni cuando será, pero la carencia del contenido apropiado para converger en el conocimiento biomédico nos dice, claramente, que de continuar dejaríamos

de ser una fuente confiable de información para convertirnos en un compendio de buenas intenciones.

Autores, lectores, integrantes del Consejo Editorial y auspiciantes: expresarles nuestro más sincero agradecimiento por haber sido partícipes en este período no es una formalidad puramente circunstancial, sino que es una manifestación indisolublemente ligada a la compartida voluntad de integrar el desarrollo de la biomedicina desde todos los sitios en que resulte posible. Una despedida pues, reiterando nuestra gratitud para con todos.

Alfredo Arturi, Juan José Scalli
Guillermo Prado



Naturaleza: Revisión crítica

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas

Enfermedad autoinmune: Síndrome antifosfolipídico trombótico refractario

Recibido 11/09/2023

Aceptado 14/11/2023

Síndrome antifosfolipídico, actualización y escenarios complejos: visión del reumatólogo y del internista vascular. Revisión narrativa de la literatura

*Antiphospholipid syndrome, update, and complex scenarios:
vision of the rheumatologist and the vascular internist. Narrative review of the literature*

Alejandro Arango Martínez¹, Carlos J. Velásquez Franco², Rafael I. Herrera Ramos³.

Resumen

En este artículo se revisan las bases fisiopatológicas, características clínicas, inmunológicas y de laboratorio del síndrome antifosfolipídico. Además, se analiza de forma crítica la aplicación en el mundo real de los nuevos criterios clasificatorios para esta enfermedad y se ofrece una aproximación razonable y práctica para escenarios retadores, pero, sobre todo, amenazantes para la vida como lo es el síndrome antifosfolipídico trombótico refractario, que requiere del uso de diferentes estrategias de anticoagulación y, aunque controversial, terapias inmunosupresoras e inmunomoduladoras en casos selectos.

Palabras clave: anticoagulantes, síndrome antifosfolipídico, diagnóstico clínico, embolia y trombosis.

Abstract

This article reviews the pathophysiological bases and clinical, immunological, and laboratory characteristics of antiphospholipid syndrome. Furthermore, the real-world application of the new classification criteria for this disease is critically analyzed and a reasonable and practical approach is offered for challenging but, above all, life-threatening scenarios such as refractory thrombotic antiphospholipid syndrome, which requires the use of different anticoagulation strategies, and although controversial, immunosuppressive, and immunomodulatory therapies in select cases.

Keywords: anticoagulants, antiphospholipid syndrome, clinical diagnosis, embolism and thrombosis.

¹Universidad Pontificia Bolivariana, Escuela de Ciencias de la Salud. Grupo de Investigación Unidad de Inmunología Clínica y Reumatología (UNIR), Medellín, Colombia.

alejandroarango111@gmail.com

²Servicio de Reumatología, Clínica Universitaria Bolivariana. Grupo de Investigación Unidad de Inmunología Clínica y Reumatología (UNIR), Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

carjaivel@gmail.com

³Servicio de Medicina Vascular. Hospital Alma Máter, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. rafaherreravascular26@gmail.com

Conflicto de intereses:
Las autoras han declarado no poseer conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:
Dr. Alejandro Arango Martínez
050034 Medellín, Colombia.
alejandroarango111@gmail.com



INTRODUCCIÓN

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una de las causas adquiridas más comunes de hipercoagulabilidad. Sus principales presentaciones son la morbilidad trombótica (arterial, venosa, microvascular) o asociada al embarazo (1). Es considerado un trastorno reciente, aunque reconocido desde principios del siglo XX con el advenimiento del anticuerpo de Wasserman, que se utilizó para la detección del *Treponema pallidum* (2).

Su prevalencia varía según las poblaciones estudiadas; sin embargo, en sujetos sanos pueden detectarse anticuerpos antifosfolípido (aPL) hasta en el 5 % de los casos y su detección puede aumentar con la edad sin tener un significado patológico (3).

El SAF tiene una incidencia de 5 casos por 100.000 habitantes por año y una prevalencia aproximada de 20-50 casos por cada 100.000 habitantes (4).

Esta enfermedad afecta a personas entre los 15-50 años (5). Es más frecuente en mujeres y se describe que la positividad de estos anticuerpos es mayor en trastornos de hipercoagulabilidad, estimándose su presencia en un 13 % de los casos de enfermedad cerebrovascular, 9.5 % de las trombosis venosas profundas, 15 % de las pérdidas obstétricas recurrentes y un 25 % de los casos de restricción del crecimiento intrauterino (5-7). Por otra parte, con relación a condiciones autoinmunes, se ha reportado la presencia de aPL hasta en el 50 % de los casos de lupus eritematoso sistémico (LES) y en menor medida (5-20 %) en otras enfermedades del tejido conectivo como síndrome de Sjögren, artritis reumatoide y esclerosis sistémica, teniendo presente que menos de un tercio de estos individuos desarrollará un evento trombótico (8-10). Este artículo tiene como objetivo proporcionar un análisis integral sobre las bases fisiopatológicas, clínicas e inmunológicas para un adecuado acercamiento diagnóstico del síndrome antifosfolípido. Adicionalmente, se presenta el enfoque de esta enfermedad en su forma trombótica refractaria (situación amenazante para la vida), estrategias terapéuticas e indicación de manejo inmunosupresor en casos selectos a la luz de la evidencia actual.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de la literatura médica en las plataformas de PubMed-Medline, SciELO, OVID y Google Scholar. Se utilizaron los siguientes términos MeSH: *anticoagulation, oral anticoagulants, vitamin K antagonists, antiphospholipid syndrome, classification criteria, refractory thrombosis, monoclonal antibodies, immunomodulatory drugs, embolism and thrombosis*, así como sus equivalentes en español, con los diferentes descriptores booleanos.

Se tomaron en cuenta estudios de diferente naturaleza, entre los que se incluyen series de casos publicados desde

1972 hasta 2023, en inglés y español. Todos los estudios encontrados en la búsqueda fueron evaluados por los autores, quienes definieron cuáles debían ser objeto de análisis.

FISIOPATOLOGÍA E IMPLICACIONES DE LABORATORIO

El mecanismo fisiopatológico del SAF no se encuentra dilucidado por completo, aun así, éste se basa principalmente en la producción de anticuerpos antifosfolípidos, inflamación y trombosis (11). Teniendo en cuenta que el espectro de la enfermedad va más allá de la ocurrencia de eventos venosos, arteriales o morbilidad obstétrica, se ha relacionado con la ocurrencia de manifestaciones no criterio como: nefropatía, alteraciones neurológicas como epilepsia, trastornos cognitivos y hemorragia alveolar difusa en el contexto de capilaritis (12).

Los principales anticuerpos involucrados en su patogénesis han sido los anticuerpos anti-beta 2 glicoproteína I (B2GPI), anticardiolipinas (ambos IgM e IgG) y el anticoagulante lúpico (13). Los modelos animales han sido contundentes en demostrar el potencial protrombótico de estos anticuerpos, siendo una de sus principales características patogénicas la unión a la B2GPI en las superficies celulares resultando en la activación del endotelio vascular, activación plaquetaria, activación del sistema del complemento, proliferación neointimal y finalmente trombosis o compromiso inflamatorio trofoblástico (13).

Debe tenerse en cuenta que los aPL son un grupo heterogéneo de anticuerpos que interactúan con proteínas plasmáticas de unión a fosfolípidos circulantes, principalmente B2GPI, protombina, antitrombina, trombomodulina, proteína C, proteína S, anexinas: I, II y V; y éstos pueden dirigirse contra los complejos fosfolípidos-células endoteliales, plaquetas o eritrocitos y se ha descrito su fuerte asociación con polimorfismos del HLA, principalmente HLA-DR y HLA-DQ (14-16).

La B2GPI es la diana principal de los aPL; es una glucoproteína plasmática fuertemente glicada que cumple un rol fundamental en la inhibición de la activación de la fibrinólisis (17,18). Es sintetizada por las células endoteliales, hepatocitos y por las células trofoblásticas (19). Se conforma por cinco dominios; de éstos, el quinto cuenta con una zona positiva que sirve de anclaje para los fosfolípidos aniónicos (19).

En suero la B2GPI cuenta con tres conformaciones estructurales: la primera corresponde a una forma circular en la que existe una interacción entre el dominio I y V ocultando el epítipo de las células B del sistema inmunológico, uniéndose con menor eficiencia a los fosfolípidos aniónicos circulantes o al sistema del complemento. Su segunda forma ocurre con la unión entre cardiolipinas con el dominio V ó en presencia de anticuerpos anti-B2GPI promoviendo el cambio conformacional de su estructura, constituyendo una confi-

guración molecular abierta conocida como forma J; en ésta, el epítipo del dominio I es expuesto al ambiente permitiendo su unión a anticuerpos (20-22). Por último, se reconoce su tercer conformación consistente en una estructura intermedia que se forma con la interacción entre la B2GPI con la porción C-terminal de los lipopolisacáridos (20-22).

A la B2GPI se le atribuyen funciones hemostáticas al inhibir el factor XII de la coagulación; además, cuenta con acciones procoagulantes al unirse a la trombina y evitar su inactivación por el cofactor II de heparinas y se le atribuyen acciones antiplaquetarias al disminuir la interacción entre plaquetas y el factor de von Willebrand (23-25). Inmunológicamente la B2GPI inhibe la activación de las vías clásicas y alternativas del sistema del complemento, evitando la generación del complejo C3-convertasa y posterior generación de C5 y complejo terminal C5b-9 (19). Patológicamente los anticuerpos anti-B2GPI se reconocen como los más específicos para el diagnóstico del SAF, considerándose positivos con resultados mayores a 40 (no existiendo para esta prueba unidades estandarizadas y se reportarán según el kit utilizado en U, U/ml o ng/ml) (26). Así pues, se reconoce su potencial trombótico al interferir en las funciones descritas de la B2GPI (27).

Por otra parte, los anticuerpos anti-cardiolipinas (ACA) son un grupo heterogéneo de anticuerpos con diferentes isotipos (IgA, IgM, IgG) que pueden unirse a diferentes moléculas fosfolípídicas (por ejemplo, fosfatidil serina o fosfatidil inositol); no obstante, su diana antigénica es controversial, pudiendo ser fosfolípidos cardiacos, séricos o proteínas de unión a fosfolípidos como la B2GPI (28). Los ACA pueden detectarse en múltiples enfermedades incluyendo: autoinmunes, pérdidas obstétricas recurrentes, enfermedad cerebrovascular y enfermedades infecciosas (10). La relación entre estos anticuerpos y sus manifestaciones clínicas se puede dividir en dos formas de presentación: la primera corresponde a autoinmunidad y su unión a proteínas, mientras que su segunda forma corresponde a enfermedades infecciosas cómo la sífilis y otras infecciones relacionadas con la presencia de ACA sin evidencia de daño autoinmune (29). Su principal forma de detección es mediante inmunoensayos como la ELISA, aunque en la actualidad se encuentran en desarrollo nuevos métodos, pero aún carecen de una adecuada calibración y validación en el medio (30).

Estos anticuerpos, al igual que los anti-B2GPI se consideran positivos si son mayores a 40 MLP/GLP, considerándose fuertemente positivos por encima de 80 MLP/GLP y atribuyéndoseles un riesgo de trombosis directamente proporcional a los niveles de IgG con la siguiente distribución: títulos menores a 21.4 unidades el riesgo de trombosis será 7%; entre 21.4 - 65 unidades será 20% y mayor a 65 unidades se estima un 75% de riesgo (31).

Finalmente, el término anticoagulante lúpico fue acuñado en 1972 por Feinstein y Rapaport, haciendo referencia a la presencia de un inhibidor adquirido de la cascada de la coa-

gulación detectado en el plasma de individuos con LES (32). Inicialmente, la prolongación de los tiempos de coagulación en las pruebas que usaban fosfolípidos se atribuyó a la unión de anticuerpos a la superficie de estas moléculas, siendo altamente probable ya que su prolongación no fue reproducible ante la ausencia de fosfolípidos en la mezcla desencadenante (33-35). El anticoagulante lúpico es un fenómeno *in vitro* que prolonga los tiempos de la coagulación sin la producción de manifestaciones hemorrágicas, pero que *in vivo* se caracteriza por la producción de trombosis (36). Durante esta prueba funcional se mide la prolongación de los tiempos de coagulación gracias a un anticuerpo contra fosfolípidos o proteínas relacionadas con fosfolípidos, siendo los principales anticuerpos los anti-B2GPI o ACA, dicha prolongación se debe a la concentración limitada de fosfolípidos presentes en el reactivo, mientras que *in vivo* se relaciona con la disminución de la proteína C, disminución de la fibrinólisis y aumento de la trombina llevando a la producción de eventos trombóticos, considerándose como el principal predictor de este evento clínico (37).

Para realizar esta prueba es necesario llevar a cabo tres pasos: debe realizarse un tamiz, luego una mezcla y por último una confirmación (38). Se recomienda ampliamente el uso de dos pruebas diferentes que contengan fosfolípidos, ya que existe una gran variabilidad y rendimiento entre pruebas con relación a los cambios de concentración de fosfolípidos, siendo las más recomendadas la prueba del veneno de la víbora de Russel (dRVVT) y el tiempo de tromboplastina activado (TPTa), describiéndose para la primera de ellas una sensibilidad de 65-70% y una especificidad de 95% (39-41).

La prueba del dRVVT se basa fundamentalmente en la activación del factor X de la coagulación, evaluando la vía común gracias a la acción del veneno de la *Daboia russelii*, pues ante la presencia de fosfolípidos, calcio, factor V y factor X activados se mediará la conversión de la protrombina a trombina, convirtiendo el fibrinógeno en fibrina (esta prueba no se ve afectada por deficiencias de cofactores de la vía extrínseca o intrínseca) (42).

Comúnmente la prueba del dRVVT se compone de dos partes: el primer paso o tamiz corresponde a un reactivo con pocos fosfolípidos, siendo muy sensible a la presencia de algún anticoagulante lúpico (AL) en el suero de los individuos estudiados, que al estar presente, el tiempo de coagulación se prolongará por los anticuerpos en el plasma que interfieren con la capacidad del complejo de protrombinasa para unirse a la superficie de los fosfolípidos (este fenómeno puede no ocurrir en todas las pruebas de tamiz sin reflejar necesariamente la ausencia de algún AL) (43,44).

El segundo componente es un reactivo de confirmación con mayor cantidad de fosfolípidos que al agregarse a la muestra anterior neutralizará los anticuerpos, proporcionando un área de superficie mayor para la unión del complejo de protrombinasa conduciendo a la reducción del tiempo de

coagulación (45). Como cualquier otra prueba existen falsos positivos con el uso de antagonistas de la vitamina K (AVK), heparinas de bajo peso molecular (HBPM) y aunque poco frecuente, en algunas series de caso, se describe la presencia de anticuerpos contra el factor V ó su deficiencia; por esto se recomienda que en los laboratorios se realice el tercer paso, es decir, la confirmación de la mezcla, considerándose significativa cuando se obtiene una corrección mayor al 10 % (43,46). Finalmente, en su interpretación definitiva se considera una prueba como positiva si la relación entre el ratio tamiz/prueba confirmatoria es mayor a 1,2 y siempre solicitando en el enfoque inicial simultáneamente la tamización y prueba confirmatoria (43,46).

CRITERIOS CLASIFICATORIOS Y DIAGNÓSTICO

Desde su reconocimiento se han desarrollado múltiples progresos en la caracterización clínica del SAF; sin embargo, existe una gran variabilidad entre éstos, lo que puede llevar erróneamente a su sobrediagnóstico o exclusión temprana (2).

La detección de los aPL debería incluirse en el diagnóstico diferencial de eventos tromboticos sin claro factor desencadenante, especialmente en el contexto de individuos jóvenes, trombosis de lechos inusuales, trombosis recurrentes, pérdidas fetales tardías o tempranas en los que se han descartado otras posibles causas de insuficiencia placentaria o ante la presencia de características clínicas que sugieran un SAF como livedo racemosa, signos y síntomas de otra enfermedad autoinmune sistémica, prolongación inexplicable del TPTa y trombocitopenia moderada o grave cuando se han descartado otras causas de estos fenómenos (47).

En 1999 se realizó la formulación preliminar internacional para la definición de SAF, (criterios de Sapporo), aunque son pocos los estudios que validen su uso (48). Al compararse con individuos con LES o enfermedad similar a lupus se ha encontrado que estos criterios son muy sensibles, pero poco específicos, sumado al alta frecuencia de aPL en población de mayor edad y en sujetos con enfermedad tromboembólica venosa, sugiriendo su bajo rendimiento (49). Posteriormente fueron validados en el año 2000 y revisados en 2006 siendo conocidos como los criterios de Sapporo revisados o criterios de Sydney (50). Estos, en su forma original, en el dominio clínico incluyeron trombosis o morbilidad obstétrica, mientras que en su dominio de laboratorio se incluyó la positividad de alguno de los anticuerpos solicitados en el perfil clásico de SAF, siendo necesario realizar un panel confirmatorio con 12 semanas de diferencia (51). Aun así, estos criterios son difícilmente aplicables en el mundo real, por lo que, en 2016, en el décimoquinto Congreso Internacional aPL Task Force sobre clasificación del SAF, se condujo la necesidad del desarrollo de un nuevo sistema de clasificación que pudiera incluir por completo su espectro de manifestaciones clínicas y de laboratorio, que se pudiera distinguir el SAF de otras condiciones, ponderar los facto-

res clínicos con mayor relevancia y que pudiera incluirse una base sólida para la definición de positividad de aPL y morbilidad obstétrica (52).

Estos argumentos generaron que el Colegio Americano de Reumatología (ACR por su sigla en inglés) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR por su sigla en inglés) iniciaran el proceso de desarrollo de unos nuevos criterios de clasificación más rigurosos para identificar a los individuos con un alta probabilidad de SAF (Tabla 1) (52).

Durante la fase I del estudio se realizó una revisión sistemática de la literatura y una encuesta a un panel de expertos sobre SAF para generar una lista completa de elementos

Tabla 1. Criterios clasificatorios del síndrome antifosfolípido ACR/EULAR 2023

Dominio clínico	
Manifestaciones clínicas	Puntaje
ETEV con perfil de alto riesgo	1
ETEV con perfil de bajo riesgo	3
Trombosis arterial con alto RCV	2
Trombosis arterial sin alto RCV	4
Compromiso microvascular sospechado	2
Compromiso microvascular confirmado	5
> 3 pérdidas obstétricas consecutivas < 10 semanas y/o muerte fetal < 16 semanas	1
Muerte fetal >16 semanas <34 semanas sin PE ni IP	1
PE o IP grave en embarazo <34 semanas	3
PE e IP graves y embarazo <34 semanas	4
Endurecimiento de válvula cardíaca	2
Vegetación en válvula cardíaca	4
Trombocitopenia entre 20.000 – 130.000 plaquetas	2
Dominio de laboratorio	
AL positivo en 1 medición	1
AL positivo de forma persistente	5
IgM ACA/B2GPI títulos moderados – altos	1
IgG títulos moderados ACA y/o B2GPI	4
IgG títulos altos ACA o B2GPI	5
IgG títulos altos ACA y B2GPI	7

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; RCV: riesgo cardiovascular; PE: preeclampsia; IP: insuficiencia placentaria; AL: anticoagulante lúpico; ACA: anticuerpos anticardiolipinas; B2GPI: anticuerpos antibeta2glicoproteína I.

Criterios de entrada: >1 criterio clínico y >1 anticuerpo positivo.

Clasificación como síndrome antifosfolípido: >3 puntos en el dominio clínico y >3 puntos en el dominio de laboratorio.

Títulos de anticuerpos antifosfolípido por ELISA: moderados: 40-79 unidades; altos: >80 unidades.

Compromiso microvascular sospechado: livedo racemosa, vasculopatía livedoide sin biopsia, nefropatía sin biopsia, hemorragia alveolar difusa por clínica o imagen.

Compromiso microvascular confirmado: vasculopatía livedoide (biopsia), nefropatía (biopsia), enfermedad cardíaca (imagen o biopsia), enfermedad adrenal (imagen o patología).

Adaptado de: Barbhaiya M, Zuilly S, Naden R, Hendry A, Manneville F, et al. 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023. doi: 10.1002/art.42624

relacionados; en la fase II, se formaron subcomités de dominios y mediante la realización de ejercicios Delphi y técnicas de grupos nominales se redujo el número de posibles criterios candidatos para la clasificación del SAF jerárquicamente en dominios clínicos y de laboratorio. Durante la fase III se utilizó el REDcap, un sistema de datos para la recopilación de casos internacionales de fase III. En este punto, se presentaron los 27 criterios candidatos resultantes de la etapa final de la fase II por medio de un formulario estandarizado y se solicitó a médicos expertos en SAF que calificaran los casos mediante una escala Likert (53). Entre los resultados preliminares (análisis de 314 casos potenciales de SAF) se llegó a la conclusión de que estos criterios proporcionan una evaluación del mundo real para su diagnóstico. Durante la fase IV se realizó la validación de los criterios propuestos por un panel de expertos y recientemente se realizó su publicación oficial (53,54).

Una vez configurado el diagnóstico presuntivo de SAF, se deberá confirmar el perfil inmune en 12 semanas, teniendo en cuenta que todos los tipos de anticoagulantes podrán interferir en los resultados del AL, pero no de los anticuerpos anticardiolipinas y antibeta-2-glicoproteína-I (55). En ese sentido, existen varias conductas razonables en la estrategia de anticoagulación; en algunas series se ha propuesto mantener la terapia con warfarina, suspenderla una a dos semanas antes de repetir las pruebas e iniciar terapia puente con HBPM (55). Estas podrán suspenderse 12 horas previo a la toma de las muestras sin producir algún tipo de interferencia, ya que la mayoría de los kits de heparina cuentan con la inclusión de heparinasa que neutraliza hasta 1,0 U/ml de heparina por lo que al obtener un tamiz prolongado y una prueba confirmatoria que corrija, se establecerá el diagnóstico de SAF, mientras que si ambos valores se prolongan, se considerará la prueba como no interpretable por acción de la heparina versus un verdadero negativo de la prueba (44).

Por otra parte, Isert, et al (56), demostraron que realizar la prueba del AL sin la suspensión de los AVK con un INR entre 2,0-3,5 era posible, pues se evidenció que al realizar el test del veneno de la víbora de Russel y obtener un ratio > 1,7 ofrecía una sensibilidad de 81,3 %, especificidad de 99,1 %, valor predictivo positivo de 98,7 %, valor predictivo negativo de 85,8 % y coeficiente de Cohen kappa con una buena concordancia para la relación del dRVVT obtenida entre las pruebas de individuos en tratamiento con AVK y en aquellos que no los recibieron (56).

Por último, en el caso de los anticoagulantes orales directos (DOACS por su sigla en inglés), aunque actualmente se sabe que aquellos sujetos con diagnóstico de SAF no se benefician rutinariamente de su uso, podrá existir algún grupo de pacientes que los reciba por una baja probabilidad pretest de SAF o contar con un perfil de bajo riesgo trombótico y contraindicación para el uso de AVK (57-60). Por tanto, a la hora de tomar la muestra debe tenerse en cuenta que los DOACS (en especial rivaroxabán) interfieren en el resulta-

do de la prueba y deberán suspenderse 48 horas antes de su toma (43,61). Además, si existe un antecedente de enfermedad renal crónica, deberán suspenderse por más de 48 horas y, según recomendación de las guías internacionales, deben medirse los niveles de factor anti-Xa y esperar hasta obtener niveles subterapéuticos (43,61).

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDICO TROMBÓTICO REFRACTARIO

Esta forma de presentación del SAF se define como una trombosis intercurrente con tratamiento anticoagulante y un INR en rango terapéutico (62). En estos casos es necesario verificar la existencia de un tiempo en rango terapéutico (TRT) adecuado con el uso de warfarina, dieta y valorar posibles interacciones con medicamentos o productos naturistas que puedan generar variaciones en la biodisponibilidad del medicamento y alterar el efecto anticoagulante produciendo nuevos eventos trombóticos (63,64). En sumatoria, aquellos individuos en tratamiento con HBPM a dosis plenas y nuevas trombosis documentadas también se considerarán refractarios a la anticoagulación (65,66).

Se estima que el riesgo de trombosis recurrente en individuos tratados con AVK es de aproximadamente hasta un 1,5 % según un par de ensayos controlados aleatorizados, pero que puede llegar a ser hasta del 4,3 % en la cohorte del Euro-fosfolípidos y 4,8 % según un estudio retrospectivo con sujetos triple positivos (67-70).

Los factores de riesgo descritos para esta condición no son conocidos por completo y se cree que puede relacionarse con un perfil triple positivo, anticuerpos anti-B2GPI que se unen al epítipo Arg39-Arg43 en el dominio I, anticuerpos contra la proteína C, edad mayor a 40 años, obesidad, inmovilidad, trauma, cirugía, estrógenos exógenos, embarazo y LES (principalmente relacionado a trombosis arterial) (71,72).

Al sospechar un nuevo evento o extensión de la trombosis se debe confirmar el diagnóstico con las imágenes apropiadas según la localización del evento con ecografía doppler, angiogramografía de tórax, tomografía por emisión de positrones, gammagrafía ventilación/perfusión o venografía por resonancia magnética nuclear (73). Una vez confirmada la trombosis se procederá a realizar ajustes en las estrategias de tratamiento, por lo que se propone el siguiente enfoque según la molécula anticoagulante empleada, el perfil individual del paciente y en última instancia, se evaluará en casos selectos la indicación del uso de terapias inmunosupresoras e inmunomoduladoras adicionales que más adelante se indican bajo el título de terapias adyuvantes (Figura 1).

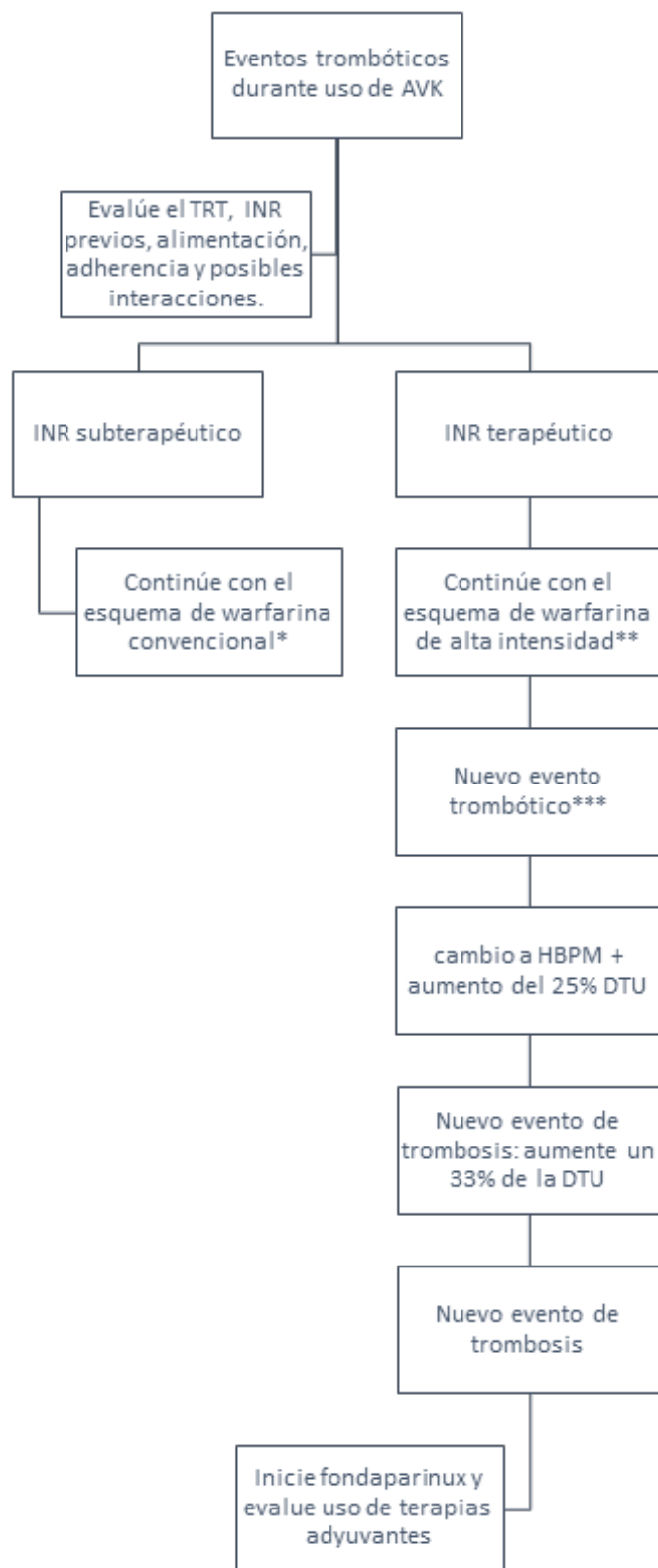


Figura 1. Enfoque terapéutico del síndrome antifosfolípido trombotico refractario. AVK: antagonistas de la vitamina K; TRT: tiempo en rango terapéutico; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; DTU: dosis total usual según el tipo de heparina. * Esquema convencional con warfarina metas de INR entre 2-3. ** Esquema de alta intensidad con warfarina y metas de INR entre 3-4, agregue aspirina 100 mg día. *** Descarte una trombocitopenia inducida por heparinas o adherencia inadecuada al esquema con heparinas. Fuente: elaboración propia.

Trombosis durante anticoagulación con antagonistas de la vitamina K

La estrategia terapéutica ante un episodio de trombosis durante la anticoagulación con warfarina dependerá del valor del INR en el momento de la trombosis. Lo primero que se debe verificar es el TRT, control de INR previos y sería razonable confirmar el uso de trombolíticas insensibles al AL (marcas comerciales sensibles podrían determinar falsamente valores terapéuticos) (63). De confirmarse un INR subterapéutico puede optarse por continuar el uso de warfarina con metas de INR estándar (2,0-3,0) y una monitorización estrecha del INR (74). Pero si el evento trombotico se produce durante la anticoagulación con warfarina y metas de INR estándar, se recomienda el paso a metas de INR de alta intensidad (3,0-4,0); una de las alternativas descritas para alcanzar esta meta es suspender la warfarina por 2-4 semanas e iniciar HBPM a dosis plenas, luego se debe introducir nuevamente la warfarina y realizar controles de INR seriado; cuando se obtengan valores por encima de 2 debe reducirse la dosis de heparina al 50 % para evitar sangrado y suspenderse con valores de INR entre 2,7-3,0 para continuar su titulación hasta las metas acordadas (66,74). Por último, la ocurrencia de un nuevo evento trombotico durante la anticoagulación con warfarina en el esquema de alta intensidad requiere un cambio a HBPM a dosis de alta intensidad.

Anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular

Cuando se establece la indicación del uso de HBPM se debe calcular su dosis plena usual según el tipo de heparina y luego se debe aumentar un 25 % de la dosis total calculada (75-77). Si durante este esquema de HBPM de alta intensidad ocurre un nuevo episodio de trombosis y se descarta la ocurrencia de una trombocitopenia inducida por heparinas (HIT) o una mala adherencia al esquema, se debe aumentar la dosis de heparinas un 33 % de su dosis convencional (75).

Revisiones sistemáticas y meta-análisis han demostrado que el uso de HBPM entre 6-24 meses se relaciona con la disminución de la densidad mineral ósea, indicándose así según la condición clínica individual la suplementación con calcio + vitamina D (78). Además, se ha documentado que esta última regula negativamente la expresión del factor tisular y aumenta la expresión de la trombosmodulina in vitro, por lo que bajo la hipótesis de la inhibición de la expresión del factor tisular por parte de los monocitos en individuos con SAF, su suplencia en cuadros tromboticos refractarios sería razonable al documentar su insuficiencia (79,80). Asimismo, existe otro tipo de intervenciones como el uso de fondaparinux, contando con un efecto contra el factor Xa siete veces mayor que las HBPM siendo el medicamento de elección en el tratamiento del HIT y ante la ocurrencia de nuevas trombosis con el esquema de HBPM de alta intensidad (81-84).

Trombosis microvascular refractaria y trombocitopenia

La trombosis microvascular refractaria y las úlceras cutáneas en sujetos con el esquema de warfarina estándar se presenta aproximadamente en un 5,5% de los casos y se le ha relacionado con la presencia de trombocitopenia, activación y agregación microvascular (85). Asimismo, la trombocitopenia por sí sola confiere a este grupo un riesgo de trombosis cuatro veces mayor (85). Su fisiopatología exacta no es bien conocida; sin embargo, se cree que puede relacionarse con la producción de anticuerpos contra las glucoproteínas plaquetarias, subsecuente activación y consumo de las plaquetas mediante la acción de aPL o la producción de microangiopatía trombótica (86,87).

Para su tratamiento, en individuos con SAF refractario y trombocitopenia se prefiere el uso de HBPM sobre la warfarina, principalmente por su vida media corta (4-6 horas) y menor riesgo de sangrado, por lo que generalmente es aceptado continuar con la terapia anticoagulante incluso con bajos niveles de plaquetas, suspendiéndose sus dosis plenas solo con la ocurrencia de sangrado clínicamente significativo y/o un recuento menor a 25 mil plaquetas/mm³ (47,88).

Uso de anticuerpos monoclonales y otros inmunosupresores en síndrome antifosfolipídico trombótico refractario

Ecilizumab y rituximab

Tanto en el escenario de trombosis refractaria a la anticoagulación y eventos de microtrombosis microvascular se ha explorado la utilidad de la intervención con anticuerpos monoclonales y otras moléculas con diferentes dianas terapéuticas. Es por esto por lo que se ha evaluado el uso del ecilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado con unión a la proteína del complemento C5, evitando la generación del complejo de ataque a la membrana (89). Su principal indicación es el SAF catastrófico, el síndrome hemolítico urémico atípico y en algunas series de casos se ha reportado su utilidad en individuos con LES o microangiopatía trombótica refractaria al uso de glucocorticoides, plasmaféresis y anticoagulación, lo que sugiere su posible beneficio en estos escenarios, aunque la evidencia que apoya su uso es poca (90-92).

Por otra parte, el uso de rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD-20 en el contexto de SAF trombótico refractario, se ha estudiado en esta población; sin embargo, su evidencia es escasa, de regular calidad metodológica y realmente fueron pocos los pacientes que tuvieron como indicación la aplicación del medicamento una trombosis refractaria. Aún así, existe una serie de casos de individuos con SAF y LES (n = 5) con trombosis recurrente; de éstos, cuatro no presentaron nuevos eventos trombóticos luego de la aplicación del rituximab (93). Adicional a esto, en SAF primario, existen pocos casos que reporten el tratamiento exitoso con rituximab en el contexto

de trombosis recurrente, siendo el estudio fase II abierto del rituximab en síndrome antifosfolipídico (RITAPS), en el cual se utilizó esta intervención en individuos con manifestaciones no criterio, el que sugirió su utilidad y seguridad en pacientes con aPL, siendo razonable su uso en aquellos casos en los cuales pese a una adecuada estrategia de anticoagulación persisten los eventos de trombosis o exista una trombocitopenia significativa refractaria (94-97).

Terapias adyuvantes

Estatinas

Para el manejo de esta entidad se ha reportado la utilidad de otras terapias por su efecto inmunomodulador; entre éstas destaca el uso de las estatinas por su acción antiinflamatoria, inmunomoduladora y antitrombótica. Adicionalmente, estudios prospectivos con fluvastatina han demostrado la reducción de biomarcadores proinflamatorios y protrombóticos con su uso, además de demostrar eficacia en SAF obstétrico refractario con evidencia ecográfica de retardo del crecimiento intrauterino (98-99).

Hidroxicloroquina

La implementación de la hidroxicloroquina ha demostrado un gran impacto en el LES en cuanto a la ocurrencia de trombosis, actividad de la enfermedad, mejoría en la sobrevida y se ha propuesto que puede disminuir los títulos de los aPL, esto soportado por un estudio retrospectivo en individuos con SAF primario en el que se demostró una disminución de los títulos de anticuerpos anti-B2GPI y una menor incidencia de trombosis, por lo que ante cuadros trombóticos recurrentes refractarios se recomienda su uso (100-102). Además, se ha encontrado que la hidroxicloroquina mejora la tasa de recién nacidos vivos en SAF obstétrico refractario, independientemente si está asociado o no a LES.

Micofenolato mofetil, inmunoglobulina IV y plasmaféresis

Por otra parte, aunque muy poco explorado, se ha descrito en dos pacientes con SAF e isquemia digital por microtrombosis microvascular el uso de micofenolato mofetil como parte de la intensificación de la terapia luego de la intervención con fondaparinux y plasmaféresis, sin evidencia de nuevo compromiso trombótico luego de su inicio (83). Se debe resaltar que el uso de terapias como la inmunoglobulina intravenosa, aunque con poca evidencia en este escenario, su uso se reserva solamente para aquellos individuos con SAF trombótico refractario que no responden al tratamiento con rituximab teniendo en cuenta que esta puede aumentar el riesgo de trombosis por su composición viscosa; y también se ha descrito su uso en SAF obstétrico refractario (103). Por último, el uso de plasmaféresis se indica principalmente en SAF catastrófico.

CONCLUSIONES

El reconocimiento y diagnóstico del síndrome antifosfolípido en algunos escenarios clínicos puede ser difícil, por lo que se requiere de un enfoque inicial crítico, excluyendo diagnósticos diferenciales importantes. Recientemente, fueron publicados de forma oficial los criterios propuestos en 2022 por ACR y EULAR, dónde se encontró una adecuada discriminación y validación para su aplicación en sujetos con sospecha de la enfermedad, por lo que se recomienda fuertemente su uso racional. En cuanto al espectro de presentación trombotica refractaria del SAF, se encontró que el pilar fundamental en su manejo es la anticoagulación con

warfarina, así pues, ante nuevos eventos tromboticos debe excluirse interacciones con otros medicamentos, alimentación inapropiada y diagnósticos diferenciales como el HIT y realizar ajustes razonables en la estrategia de anticoagulación según el perfil trombotico individual. Concomitantemente debe valorarse el inicio de manejo inmunomodulador con moléculas como vitamina D y si posteriormente se documentan nuevas trombosis se debe establecer la indicación apropiada de la aplicación del rituximab. Por tanto, el conocimiento y enfoque apropiado de este síndrome son fundamentales en todos los niveles de atención.

BIBLIOGRAFÍA

- Petri M. Antiphospholipid syndrome. *Transl Res.* 2020; 225:70-81. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.006.
- Sammaritano LR. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(1):101463. doi: 10.1016/j.berh.2019.101463.
- Fields RA, Toubbeh H, Searles RP, Bankhurst AD. The prevalence of anticardiolipin antibodies in a healthy elderly population and its association with antinuclear antibodies. *J Rheumatol.* 1989;16(5):623-5.
- Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A299-304. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.013.
- Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, et al. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res.* 2013;65(11):1869-73. doi: 10.1002/acr.22066.
- Yetman DL, Kutteh WH. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril.* 1996;66(4):540-6. doi: 10.1016/s0015-0282(16)58565-3.
- Clark EA, Silver RM, Branch DW. Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome? *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9(3):219-25. doi: 10.1007/s11926-007-0035-9.
- Mok CC, Tang SS, To CH, Petri M. Incidence and risk factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2774-82. doi: 10.1002/art.21224.
- Rai R, Swetha T. Association of anti-phospholipid antibodies with connective tissue diseases. *Indian Dermatol Online J.* 2015;6(2):89-91. doi: 10.4103/2229-5178.153009.
- Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, et al. Presence of Antiphospholipid Antibodies as a Risk Factor for Thrombotic Events in Patients with Connective Tissue Diseases and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Intern Med.* 2016;55(6):589-95. doi: 10.2169/internal-medicine.55.5536.
- Uthman IW, Gharavi AE. Viral infections and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(4):256-63. doi: 10.1053/sarh.2002.28303.
- Meroni PL, Borghi MO, Raschi E, Tedesco F. Pathogenesis of antiphospholipid syndrome: understanding the antibodies. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(6):330-9. doi: 10.1038/nrrheum.2011.52.
- Barreno-Rocha SG, Guzmán-Silaha S, Rodríguez-Dávila SD, Gavilanez-Chávez GE, Cardona-Muñoz EG, et al. Antiphospholipid Antibodies and Lipids in Hematological Malignancies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4151. doi: 10.3390/ijms23084151.
- Bervers EM, Galli M, Barbui T, Comfurius P, Zwaal RF. Lupus anticoagulant IgG's (LA) are not directed to phospholipids only, but to a complex of lipid-bound human prothrombin. *Thromb Haemost.* 1991;66(6):629-32.
- Oosting JD, Derksen RH, Bobbink IW, Hackeng TM, Bouma BN, et al. Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C, or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism? *Blood.* 1993;81(10):2618-25.
- Sloan EE, McCurdy D. The Antiphospholipid Syndrome in the Pediatric Population. *Adv Pediatr.* 2022;69(1):107-121. doi: 10.1016/j.yapd.2022.03.013.
- Henry ML, Everson B, Ratnoff OD. Inhibition of the activation of Hageman factor (factor XII) by beta 2-glycoprotein I. *J Lab Clin Med.* 1988;111(5):519-23.
- Schousboe I. beta 2-Glycoprotein I: a plasma inhibitor of the contact activation of the intrinsic blood coagulation pathway. *Blood.* 1985;66(5):1086-91.
- Arreola-Diaz R, Majluf-Cruz A, Sanchez-Torres LE, Hernandez-Juarez J. The Pathophysiology of The Antiphospholipid Syndrome: A Perspective From The Blood Coagulation System. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2022;28:10760296221088576. doi: 10.1177/10760296221088576.

20. Nakagawa H, Yasuda S, Matsuura E, Kobayashi K, Ieko M, et al. Nicked (beta)2-glycoprotein I binds angiostatin 4.5 (plasminogen kringle 1-5) and attenuates its antiangiogenic property. *Blood*. 2009;114(12):2553-9. doi: 10.1182/blood-2008-12-190629.
21. Yasuda S, Atsumi T, Ieko M, Matsuura E, Kobayashi K, et al. Nicked beta2-glycoprotein I: a marker of cerebral infarct and a novel role in the negative feedback pathway of extrinsic fibrinolysis. *Blood*. 2004;103(10):3766-72. doi: 10.1182/blood-2003-08-2712.
22. Chighizola CB, Gerosa M, Meroni PL. New tests to detect antiphospholipid antibodies: anti-domain I beta-2-glycoprotein-I antibodies. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(2):402. doi: 10.1007/s11926-013-0402-7.
23. Hulstein JJ, Lenting PJ, de Laat B, Derksen RH, Fijnheer R, et al. beta-2-Glycoprotein I inhibits von Willebrand factor dependent platelet adhesion and aggregation. *Blood*. 2007;110(5):1483-91. doi: 10.1182/blood-2006-10-053199.
24. Bu C, Gao L, Xie W, Zhang J, He Y, et al. beta2-glycoprotein I is a cofactor for tissue plasminogen activator-mediated plasminogen activation. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):559-68. doi: 10.1002/art.24262.
25. López-Lira F, Rosales-León L, Martínez VM, Ruiz Ordaz BH. The role of beta2-glycoprotein I (beta2GPI) in the activation of plasminogen. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1764(4):815-23. doi: 10.1016/j.bbapap.2005.12.020.
26. Sciascia S, Bloch R, O'Malley T, Kammesheidt A, Alexander RV. Antiphospholipid antibodies are persistently positive at high titers. Additive value of platelet-bound C4d. *Front Immunol*. 2022;13:949919. doi: 10.3389/fimmu.2022.949919.
27. Miyakis S, Giannakopoulos B, Krilis SA. Beta 2 glycoprotein I-function in health and disease. *Thromb Res*. 2004;114(5-6):335-46. doi: 10.1016/j.thromres.2004.07.017.
28. Wang D, Lv W, Zhang S, Zhang J. Advances in the Research on Anticardiolipin Antibody. *J Immunol Res*. 2019;2019:8380214. doi: 10.1155/2019/8380214.
29. Roggenbuck D, Borghi MO, Somma V, Büttner T, Schierack P, et al. Antiphospholipid antibodies detected by line immunoassay differentiate among patients with antiphospholipid syndrome, with infections and asymptomatic carriers. *Arthritis Res Ther*. 2016 May 21;18(1):111. doi: 10.1186/s13075-016-1018-x.
30. Meneghel L, Ruffatti A, Gavasso S, Tonello M, Mattia E, et al. The clinical performance of a chemiluminescent immunoassay in detecting anticardiolipin and anti-β2 glycoprotein I antibodies. A comparison with a homemade ELISA method. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(7):1083-9. doi: 10.1515/cclm-2014-0925.
31. Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN, Meroni PL, Tincani A, et al. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-β2-glycoprotein I testing: report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Arthritis Rheum*. 2012;64(1):1-10. doi: 10.1002/art.33349.
32. Feinstein DI, Rapaport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb*. 1972;1:75-95.
33. Thiagarajan P, Shapiro SS, De Marco L. Monoclonal immunoglobulin M lambda coagulation inhibitor with phospholipid specificity. Mechanism of a lupus anticoagulant. *J Clin Invest*. 1980;66(3):397-405. doi: 10.1172/JCI109869.
34. Pengo V, Balestrieri G, Tincani A, Spatola L, Biasiolo A, et al. Utilization of dilute Russell's viper venom time to detect autoantibodies against beta 2-glycoprotein I which express anticoagulant activity in the presence but not in the absence of exogenous phospholipids. *Thromb Haemost*. 1997;77(1):123-6.
35. Pengo V, Biasiolo A, Rampazzo P, Brocco T. dRVVT is more sensitive than KCT or TTI for detecting lupus anticoagulant activity of anti-beta2-glycoprotein I autoantibodies. *Thromb Haemost*. 1999;81(2):256-8.
36. Tonello M, Bison E, Cattini MG, Pontara E, Iaccarino L, et al. Anti-phosphatidyl-serine/prothrombin antibodies (aPS/PT) in isolated lupus anticoagulant (LA): is their presence linked to dual test positivity? *Clin Chem Lab Med*. 2022;59(12):1950-1953. doi: 10.1515/cclm-2021-0692.
37. Vandevelde A, Devreese KMJ. Laboratory Diagnosis of Antiphospholipid Syndrome: Insights and Hindrances. *J Clin Med*. 2022;11(8):2164. doi: 10.3390/jcm11082164.
38. Kumano O, Moore GW. Lupus anticoagulant mixing tests for multiple reagents are more sensitive if interpreted with a mixing test-specific cut-off than index of circulating anticoagulant. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;2(1):105-113. doi: 10.1002/rth2.12069.
39. Brandt JT, Triplett DA, Musgrave K, Orr C. The sensitivity of different coagulation reagents to the presence of lupus anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med*. 1987;111(2):120-4.
40. Denis-Magdelaïne A, Flahault A, Verdy E. Sensitivity of sixteen APTT reagents for the presence of lupus anticoagulants. *Haemostasis*. 1995;25(3):98-105. doi: 10.1159/000217148. PMID: 7607585.
41. Kumano O, Ieko M, Naito S, Yoshida M, Takahashi N. APTT reagent with ellagic acid as activator shows adequate lupus anticoagulant sensitivity in comparison to silica-based reagent. *J Thromb Haemost*. 2012;10(11):2338-43. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04906.x.
42. Triplett DA. Use of the dilute Russell viper venom time (dRVVT): its importance and pitfalls. *J Autoimmun*. 2000;15(2):173-8. doi: 10.1006/jaut.2000.0414.
43. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost*. 2020;18(11):2828-2839. doi: 10.1111/jth.15047.
44. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2009;7(10):1737-40. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x.
45. Teruya J, West AG, Suell MN. Lupus anticoagulant assays: questions answered and to be answered. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(6):885-9. doi: 10.5858/2007-131-885-LAAQAA.
46. Tay Za K, Jayarane S, Shanmugam H. Practice and performance of lupus anticoagulant tests: A single centre experience. *Malays J Pathol*. 2020;42(1):51-57.
47. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):2010-2021. doi: 10.1056/NEJMr1705454.
48. Lockshin MD, Sammaritano LR, Schwartzman S. Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2000;43(2):440-3. doi: 10.1002/1529-0131(200002)43:2<440::AID-ANR26>3.0.CO;2-N.
49. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, Fortmann SP, Friedman L, et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. *Circulation*. 2000;102(25):3137-47. doi: 10.1161/01.cir.102.25.3137.
50. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
51. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Colafrancesco S, Conti F, Valesini G, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome. *Autoimmun Rev*. 2014;13(7):699-707. doi: 10.1016/j.autrev.2014.03.002.
52. Barbaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, et al. 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2023. doi: 10.1002/art.42624.
53. Barbaiya M, Zuily S, Ahmadzadeh Y, Amigo MC, Avcin T, et al. Development of a New International Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria Phase I/II Report: Generation and Reduction of Candidate Criteria. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(10):1490-1501. doi: 10.1002/acr.24520. Epub 2021 Sep 2. PMID: 33253499; PMCID: PMC8966711.
54. Ambati A, Knight JS, Zuo Y. Antiphospholipid syndrome management: a 2023 update and practical algorithm-based approach. *Curr Opin Rheumatol*. 2023;35(3):149-160. doi: 10.1097/BOR.0000000000000932.
55. Jepsen SY, Larsen JB, Christensen TD, Grove EL, Maegaard M, et al. Warfarin monitoring and interference by lupus anticoagulant in patients with antiphospholipid syndrome. *Thromb Res*. 2022;211:127-132. doi: 10.1016/j.thromres.2022.01.021.

56. Isert M, Miesbach W, Stoeber G, Lindhoff-Last E, Linnemann B. Screening for lupus anticoagulants in patients treated with vitamin K antagonists. *Int J Lab Hematol*. 2015;37(6):758-65. doi: 10.1111/ijlh.12409.
57. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, Jimenez D, Monreal M, et al. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients With Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(1):16-30. doi: 10.1016/j.jacc.2022.10.008.
58. Cohen H, Hunt BJ, Efthymiou M, Arachchillage DR, Mackie IJ, et al. Rivaroxaban versus warfarin to treat patients with thrombotic antiphospholipid syndrome, with or without systemic lupus erythematosus (RAPs): a randomised, controlled, open-label, phase 2/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2016;3(9):e426-36. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30079-5.
59. Pengo V, Hoxha A, Andreoli L, Tincani A, Silvestri E, et al. Trial of Rivaroxaban in AntiPhospholipid Syndrome (TRAPS): Two-year outcomes after the study closure. *J Thromb Haemost*. 2021;19(2):531-535. doi: 10.1111/jth.15158.
60. Woller SC, Stevens SM, Kaplan DA, Branch DW, Aston VT, et al. Apixaban for the Secondary Prevention of Thrombosis Among Patients With Antiphospholipid Syndrome: Study Rationale and Design (ASTRO-APS). *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22(3):239-47. doi: 10.1177/1076029615615960.
61. Reda S, Brügelmann A, Müller J, Oldenburg J, Pötsch B, et al. Functional lupus anticoagulant testing in a large retrospective cohort of thrombosis patients with direct oral anticoagulants. *Sci Rep*. 2020;10(1):12221. doi: 10.1038/s41598-020-69199-1.
62. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
63. Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Negri B, Galli M, et al. Laboratory control of oral anticoagulant treatment by the INR system in patients with the antiphospholipid syndrome and lupus anticoagulant. Results of a collaborative study involving nine commercial thromboplastins. *Br J Haematol*. 2001;115(3):672-8. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03178.x.
64. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(2):127-32. doi: 10.1177/0091270004271404.
65. Tripodi A, de Laat B, Wahl D, Ageno W, Cosmi B, et al. Monitoring patients with the lupus anticoagulant while treated with vitamin K antagonists: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14(11):2304-2307. doi: 10.1111/jth.13481.
66. Cohen H, Isenberg DA. How I treat anticoagulant-refractory thrombotic antiphospholipid syndrome. *Blood*. 2021;137(3):299-309. doi: 10.1182/blood.2020004942.
67. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1133-8. doi: 10.1056/NEJMoa035241.
68. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, Schinco P, Wisloff F, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost*. 2005;3(5):848-53. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01340.x.
69. Cervera R, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1428-32. doi: 10.1136/ard.2008.093179.
70. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gesele P, Barcellona D, et al. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):237-42. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x.
71. De Craemer AS, Musial J, Devreese KM. Role of anti-domain 1- 2 glycoprotein I antibodies in the diagnosis and risk stratification of antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2016;14(9):1779-87. doi: 10.1111/jth.13389.
72. Arachchillage DR, Efthymiou M, Mackie IJ, Lawrie AS, Machin SJ, et al. Anti-protein C antibodies are associated with resistance to endogenous protein C activation and a severe thrombotic phenotype in antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2014;12(11):1801-9. doi: 10.1111/jth.12722.
73. Cohen H, Sayar Z, Efthymiou M, Gaspar P, Richards T, et al. Management of anticoagulant-refractory thrombotic antiphospholipid syndrome. *Lancet Haematol*. 2020;7(8):e613-e623. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30116-2.
74. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Tincani A, Ward MM. Management of thrombotic and obstetric antiphospholipid syndrome: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *RMD Open*. 2019;5(1):e000924. doi: 10.1136/rmdopen-2019-000924.
75. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2016;149(2):315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
76. Bick RL, Rice J. Long-term outpatient dalteparin (fragmin) therapy for arterial and venous thrombosis: efficacy and safety a preliminary report. *Clin Appl Thromb Hemost*. 1999;5 Suppl 1:S67-71. doi: 10.1177/10760296990050s112.
77. Vargas-Hitos JA, Ateka-Barrutia O, Sangle S, Khamashta MA. Efficacy and safety of long-term low molecular weight heparin in patients with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1652-4. doi: 10.1136/ard.2011.150268.
78. Gajic-Veljanoski O, Phua CW, Shah PS, Cheung AM. Effects of Long-Term Low-Molecular-Weight Heparin on Fractures and Bone Density in Non-Pregnant Adults: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*. 2016;31(8):947-57. doi: 10.1007/s11606-016-3603-8.
79. Ohsawa M, Koyama T, Yamamoto K, Hirosawa S, Kamei S, et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) and its potent synthetic analogs downregulate tissue factor and upregulate thrombomodulin expression in monocytic cells, counteracting the effects of tumor necrosis factor and oxidized LDL. *Circulation*. 2000;102(23):2867-72. doi: 10.1161/01.cir.102.23.2867.
80. Andreoli L, Piantoni S, Dall'Ara F, Allegri F, Meroni PL, et al. Vitamin D and antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2012;21(7):736-40. doi: 10.1177/0961203312446386.
81. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, Cines DB, Greinacher A, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2018;2(22):3360-3392. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024489.
82. Samama MM, Gerotziakas GT. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux). *Thromb Res*. 2003;109(1):1-11. doi: 10.1016/s0049-3848(03)00030-6.
83. Baron BW, Baron JM. Four-year follow-up of two patients on maintenance therapy with fondaparinux and mycophenolate mofetil for microthrombotic antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2019;28(8):1003-1006. doi: 10.1177/0961203319851863.
84. Matziolis G, Perka C, Disch A, Zippel H. Effects of fondaparinux compared with dalteparin, enoxaparin and unfractionated heparin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int*. 2003;73(4):370-9. doi: 10.1007/s00223-002-2091-5.
85. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1019-27. doi: 10.1002/art.10187.
86. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2018;92:1-11. doi: 10.1016/j.jaut.2018.05.007.
87. Hisada R, Kato M, Sugawara E, Fujieda Y, Oku K, et al. Thrombotic risk stratification by platelet count in patients with antiphospholipid antibodies: a longitudinal study. *J Thromb Haemost*. 2017;15(9):1782-1787. doi: 10.1111/jth.13763.
88. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, et al. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(6):1246-1249. doi: 10.1111/jth.14015.
89. Breen KA, Seed P, Parmar K, Moore GW, Stuart-Smith SE, et al. Complement activation in patients with isolated antiphospholipid anti-

- bodies or primary antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2012;107(3):423-9. doi: 10.1160/TH11-08-0554.
90. Kello N, Khoury LE, Marder G, Furie R, Zapantis E, et al. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(1):74-83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.005.
91. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, Yu J, Alexander A, et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood.* 2020;135(4):239-251. doi: 10.1182/blood.2019003863.
92. Hussain H, Tarantino MD, Chaturvedi S, McCrae KR, Roberts JC. Eculizumab for refractory thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Blood Adv.* 2022;6(4):1271-1277. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005657.
93. Wang CR, Weng CT, Liu MF. Monocentric experience of the rituximab therapy in systemic lupus erythematosus-associated antiphospholipid syndrome with warfarin therapy failure. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(1):e7-e8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.012.
94. Chalam KV, Gupta SK, Agarwal S. Rituximab effectively reverses papilloedema associated with cerebral venous sinus thrombosis in antiphospholipid antibody syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17(5):867-70. doi: 10.1177/112067210701700532.
95. Adamson R, Sangle S, Kaul A, Hughes GR, D'Cruz DP. Clinical improvement in antiphospholipid syndrome after rituximab therapy. *J Clin Rheumatol.* 2008;14(6):359-60. doi: 10.1097/RHU.0b013e31818f38d4.
96. Erkan D, Vega J, Ramón G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):464-71. doi: 10.1002/art.37759.
97. Yun Z, Duan L, Liu X, Cai Q, Li C. An update on the biologics for the treatment of antiphospholipid syndrome. *Front Immunol.* 2023;14:1145145. doi: 10.3389/fimmu.2023.1145145.
98. Danesh FR, Anel RL, Zeng L, Lomasney J, Sahai A, et al. Immunomodulatory effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Arch Immunol Ther Exp.* 2003;51(3):139-48.
99. Erkan D, Willis R, Murthy VL, Basra G, Vega J, et al. A prospective open-label pilot study of fluvastatin on proinflammatory and prothrombotic biomarkers in antiphospholipid antibody positive patients. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1176-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203622.
100. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(9):577-83. doi: 10.1177/0961203306071872.
101. Belizna C. Hydroxychloroquine as an anti-thrombotic in antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015;14(4):358-62. doi: 10.1016/j.autrev.2014.12.006.
102. Nuri E, Taraborelli M, Andreoli L, Tonello M, Gerosa M, et al. Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Immunol Res.* 2017;65(1):17-24. doi: 10.1007/s12026-016-8812-z.
103. Tenti S, Chelleschi S, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2016;15(3):226-35. doi: 10.1016/j.autrev.2015.11.009.

Naturaleza: Revisión crítica

Área: Inmunopatología

Enfermedad autoinmune: Psoriasis

Recibido 08/08/2023

Aceptado 06/12/2023

Modificaciones epigenéticas en la psoriasis cutánea

Epigenetic modifications in skin psoriasis

Agostina Rodriguez Scarso.

Hospital General de Agudos
Dr. José María Penna.

Resumen

La psoriasis cutánea es una enfermedad inflamatoria crónica, sistémica y recurrente con una incidencia de 1-3%. Su patogenia es compleja y, si bien los factores genéticos juegan un papel importante en su patogenia, se sabe que es una enfermedad multifactorial. En individuos predispuestos, la exposición a múltiples factores ambientales puede contribuir al inicio de la enfermedad y/o a exacerbaciones de los síntomas. Los mecanismos epigenéticos, definidos como cambios en la expresión génica que alteran las funciones celulares sin modificar la secuencia del ADN, podrían cumplir un rol importante en la patogenia de la enfermedad al mediar la interacción entre la susceptibilidad genética y los factores ambientales. Múltiples estudios han asociado cambios epigenéticos con la patogenia del cáncer, las enfermedades cardiovasculares y autoinmunes. Esta revisión se centra en las investigaciones realizadas para caracterizar los factores epigenéticos en el inicio de la psoriasis.

Palabras clave: psoriasis cutánea, epigenética, metilación de ADN, modificación de histonas, ARN no codificantes.

Abstract

Skin psoriasis is a chronic, systemic, and recurrent inflammatory disease of the skin with an incidence of 1-3%. Its pathogenesis is complex and, although genetic factors play an important role in the pathogenesis of the disease, it is known that psoriasis is a multifactorial disease. In predisposed individuals, exposure to multiple environmental factors may contribute to disease onset and/or symptom exacerbations. Epigenetic mechanisms, defined as changes in gene expression that alter cellular functions without modifying the DNA sequence, could play an important role in the pathogenesis of the disease by mediating the interaction between genetic susceptibility and environmental factors. Multiple studies have associated epigenetic changes with the pathogenesis of cancer, cardiovascular and autoimmune diseases. This review focuses on the investigations carried out to characterize the epigenetic factors in the onset of psoriasis.

Keywords: skin psoriasis, Epigenetics, DNA methylation, histone modification, non-coding RNAs.

Conflicto de intereses:
La autora no posee conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:
Agostina Rodriguez Scarso
Córdoba 3743 - 5°A
1186 Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Argentina.
Agorodriguez89@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La psoriasis cutánea es una enfermedad inflamatoria crónica, multifactorial, sistémica y recurrente. Su morfología, distribución, gravedad y curso dependen de los antecedentes genéticos del paciente y de factores ambientales. Afecta al 1 al 3 % de la población mundial.

La patogenia es compleja y aún no se comprende por completo. Los mecanismos involucrados están relacionados con la activación de células inmunitarias y el mantenimiento de la inflamación crónica a través de la producción de numerosas moléculas de señalización y quimiotácticas.

Los factores genéticos juegan un papel importante en la patogenia, demostrado por una incidencia significativamente más alta de la enfermedad entre los familiares de los pacientes y una mayor tasa de concordancia entre gemelos monocigóticos (1). El alelo principal asociado con el desarrollo de la psoriasis es HLA-Cw*06, localizado en el locus PSORS1, asociado con inicio temprano y curso severo de la enfermedad (2).

Sin embargo, el patrón de herencia sólo explica unos pocos casos (3). Un estudio con gemelos mostró que los factores genéticos pueden explicar hasta el 68 % de la variación en la susceptibilidad, mientras que los factores ambientales no compartidos pueden explicar el resto (4).

En individuos predispuestos, los fenotipos individuales son definidos por factores adicionales que implican la interacción entre factores genéticos y ambientales que pueden contribuir al inicio y a exacerbaciones de la enfermedad (estrés, infecciones, medicamentos, tabaquismo, consumo de alcohol y obesidad) (1,2).

Por lo tanto, es probable que los cambios epigenéticos que median en los mecanismos entre factores genéticos y ambientales desempeñen un papel clave en el desarrollo de la psoriasis al afectar la expresión génica individual y conducir a la activación de las células inmunitarias y a la diferenciación anormal de la epidermis (3).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con la siguiente estrategia: ("Psoriasis"[Mesh]) OR (Psoriasis [tiab]) AND (((((((((Epigenetic*[tiab]) OR ("Epigenomics" [Mesh]) OR (Epigenomic* [Tiab]) OR ("DNA Methylation"[Mesh]) OR ("DNA Methylation"[Tiab]) OR ("Histones"[Mesh]) OR ("Histones"[Tiab]) OR ("MicroRNAs"[Mesh]) OR ("MicroRNAs"[tiab])))))))))).

Se incluyeron publicaciones hasta febrero del 2023.

Para describir la función de los genes con alteraciones en la metilación, se buscó en bases de datos como GeneCards (<https://www.genecards.org/>) y NCBI gene (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>).

Los genes se localizaron en vías de señalización celular mediante búsquedas Kegg Pathway Database (<https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>) y Reactome (<https://reactome.org/>).

DISCUSIÓN

Epigenética y expresión génica

Las modificaciones epigenéticas son procesos mitóticamente estables que alteran la forma en que se expresan los genes, sin modificar las secuencias de ADN. Se refiere tanto a los cambios hereditarios en la actividad y expresión de los genes como a las alteraciones estables a largo plazo en el potencial transcripcional que no son necesariamente hereditarios (7). En contraste con las anomalías del ADN, los cambios epigenéticos pueden ser reversibles.

Los tipos y funciones celulares difieren entre las células del organismo debido a diferencias cualitativas y cuantitativas en su expresión génica que se establecen durante el desarrollo y se mantienen durante la mitosis. Es decir que, además de heredar información genética, las células heredan información que no está codificada en la secuencia de nucleótidos del ADN, y esto se denomina información epigenética (8).

La transcripción y la traducción representan la transferencia de información genética desde ADN copy (ADNc) al ARN mensajero (ARNm), generalmente con la subsiguiente producción de una proteína (8). El paso inicial de la expresión génica es la transcripción del ADN copy en una copia exacta de ARN. En la traducción, los aminoácidos especificados por el código genético se ensamblan para formar polipéptidos. La terminación de la traducción ocurre cuando uno de los codones de terminación (UAG, UAA y UGA) señala la liberación de una cadena polipeptídica completa (8).

Los procesos epigenéticos influyen en la expresión génica principalmente a nivel de la transcripción conduciendo a la regulación diferencial de vías de señalización celular. Otros pasos del proceso como empalme y traducción también pueden regularse epigenéticamente (8).

Los principales procesos epigenéticos que alteran de manera estable los patrones de expresión génica incluyen la metilación del ADN y las modificaciones postraduccionales de histonas, que forman parte de la regulación transcripcional y los mecanismos basados en ARN no codificantes que participan en la regulación postranscripcional (2,7-10).

Metilación del ADN y regulación epigenética de la expresión génica

La metilación del ADN promueve la condensación de la cromatina y en consecuencia, el silenciamiento génico epigenético. Consiste en la adición de un grupo metilo en

la posición 5' de los residuos de citosina, en una modificación covalente reversible, que da como resultado la producción de 5-metil-citosina (5-mC) (2-8). En los mamíferos, la metilación está restringida a citosinas ubicadas en el extremo 5' de una guanina (CpG). 70-80 % de los dinucleótidos CpG en el genoma humano están metilados, predominantemente en áreas que albergan secuencias repetitivas. Las regiones ricas en CpG, denominadas islas CpG, también se encuentran en los promotores de más del 70 % de los genes anotados (11).

Los grupos metilo cambian las características biofísicas del ADN y pueden reducir la accesibilidad de factores de transcripción y los sitios de unión de la ARN polimerasa en el ADN, reprimiendo así la actividad transcripcional. Los patrones de metilación del ADN se pueden mantener después de la replicación del ADN y la mitosis, lo cual se asocia con herencia del estado reprimido (8-12).

La influencia de la metilación del ADN en la expresión génica puede ser doble: la hipermetilación del ADN de la región promotora conduce a silenciamiento de la transcripción génica, mientras que la hipometilación a su activación.

Las enzimas responsables de la metilación del ADN son las ADN metiltransferasas. DNMT1 mantiene la metilación del ADN durante la replicación. DNMT3a y DNMT3b son responsables de la metilación del ADN de novo. DNMT2 parece estar involucrada en la metilación del ARN (8).

Un mecanismo propuesto para la desmetilación, es la desmetilación de 5-mC por enzimas TET (*ten-eleven translocation*) con formación de 5-hidroximetil-citosina, o la desaminación de 5-mC y la utilización de la vía de reparación por escisión de base (5,13).

Metilación de ADN y psoriasis

Se ha demostrado que la metilación alterada del ADN está relacionada con la actividad de la psoriasis, la ubicación física de las lesiones y los diferentes tipos de tejidos involucrados (8).

Estudios que compararon los patrones de metilación del ADN mostraron que existen diferencias en los patrones de metilación de piel con lesiones psoriásicas, piel sin lesiones y piel normal de controles sanos. El patrón de metilación de piel sin lesiones fue más similar al de piel normal de controles sanos. En pacientes con psoriasis, se observó una desregulación de la metilación del ADN a nivel global, tanto en las células mononucleares de sangre periférica como en la piel lesionada. Los niveles de metilación generalmente se correlacionaron negativamente con la expresión génica (8,11,14).

La ontología génica de las regiones metiladas de forma anómala en la psoriasis se agrupa en torno a la proliferación celular, el ciclo celular, la apoptosis y la regulación del sistema inmunitario (15).

Metilación del ADN en queratinocitos

El papel de los queratinocitos en la patogénesis de la psoriasis incluye una hiperproliferación, así como el mantenimiento de la inflamación a través de la producción de citocinas proinflamatorias que conduce a la formación de placas eritematoescamosas. Las modificaciones epigenéticas que afectan la actividad transcripcional de los genes involucrados en estas vías pueden contribuir a la patogenia de la enfermedad (5).

Normalmente, durante la diferenciación terminal, un conjunto de reguladores epigenéticos influye en la programación de los queratinocitos epidérmicos a través de la inducción o represión de genes que regulan mecanismos inmunitarios, la proliferación y diferenciación celular, localizados en una región del cromosoma 1q21 conocida como "complejo de diferenciación epidérmica" (EDC), lo que desempeña un papel crucial en el desarrollo epidérmico. Los genes de esta región codifican proteínas de la familia de precursores de envoltura cornificada ricas en prolina [loricrina e involucrina y pequeñas proteínas ricas en prolina (proteínas SPRR)], proteínas de unión a calcio (familia S100A) y filagrina que forma parte de la familia de proteínas de tipo fusionado S100 (SFTP) (16).

El análisis de asociación del transcriptoma reveló que hay estrecha relación entre la expresión de los miembros de la familia EDC y el nivel de metilación de S100A. Se encontró hipermetilación de S100A10, S100A13 y S100A5 e hipometilación de S100A7A, S100A8 y S100A9. La proteína heterodimérica S100A8/A9 modula la inflamación al estimular el reclutamiento de leucocitos e inducir la secreción de citocinas. Está altamente regulada en queratinocitos y leucocitos de piel psoriásica y su expresión es inducida por IL-10. Su sobreexpresión debido a hipometilación podría afectar la proliferación, supervivencia y diferenciación de los queratinocitos (2,5,17).

En un estudio que analizó el estado de metilación de 27578 sitios CpG en muestras de piel de pacientes con psoriasis y de controles sanos, se evidenció que la metilación de CpG de las lesiones psoriásicas difería de la piel normal en 1108 sitios, principalmente en promotores de genes. Doce sitios se mapearon aguas arriba o dentro de genes asignados al complejo de diferenciación epidérmica cuyos niveles de metilación se redujeron en piel psoriásica en comparación con piel normal. Muchos de los genes con una correlación negativa entre expresión y metilación están altamente regulados en la psoriasis (C10orf99, OAS2, LGALS3BP, KYNU, IL1B, TRIM22) (2,11).

p16INK4a regula negativamente las proteínas CDK4 y CDK6. Su promotor se encuentra metilado en la epidermis del 30 % de los pacientes con psoriasis, lo cual conduce a una regulación a la baja, con el consiguiente aumento de CDK4 y CDK6, y progresión del ciclo celular (fase G1 a S) (18).

Zhou *et al.* demostraron nueve sitios cuya metilación se correlacionó negativamente con su expresión, cerca de genes relacionados con el metabolismo (CYP2S1, ECE1, EIF2C2, MAN1C1 y DLGAP4) (17).

Chandra *et al.*, observaron áreas diferencialmente metiladas con una correlación inversa entre la metilación y la expresión génica, en loci de susceptibilidad a la psoriasis incluidos PSORS2, PSORS4, PSORS6 y PSORS7 que codifican genes como S100A9, SELENBP1, CARD14, KAZN y PTPN22. Este estudio también demostró una correlación entre los genes diferencialmente metilados y las anomalías histopatológicas de la psoriasis (microabscesos de Munro, paraqueratosis, infiltración de neutrófilos) como AIF1, FFAR2 y TREM1, implicados en la quimiotaxis de neutrófilos (19).

Se demostró que los niveles de metilación del promotor de 2 genes supresores de tumores, PDCD5 y TIMP2, aumentan significativamente con la consiguiente disminución de la expresión de ARNm en la piel psoriásica en comparación con los controles normales. PDCD5 promueve la apoptosis. TIMP2 pertenece a una familia de inhibidores específicos de las metaloproteinasas de la matriz (MMP). El equilibrio entre las MMP y los TIMP desempeñan papeles en procesos como cicatrización de heridas, angiogénesis, invasión tumoral y metabolismo (14).

La activación excesiva de la vía Wnt, que regula la proliferación, diferenciación y supervivencia de los queratinocitos, juega un papel clave en la psoriasis (20). En las lesiones de psoriasis se ha observado hipermetilación del promotor del gen regulador negativo de la vía canónica de Wnt, sFRP4 (2,5). Además, se ha descrito hipermetilación del promotor de WIF-1, un inhibidor de la señalización de Wnt, debido probablemente a una sobreexpresión de DNMT1 (21).

El locus del inhibidor de la diferenciación 4 (ID4), una proteína que participa en la regulación de la proliferación y diferenciación celular y en la apoptosis, está hipermetilado en biopsias de piel con psoriasis, así como en eccema y carcinoma de células escamosas, lo que sugiere que es una característica general de las enfermedades cutáneas paraqueratóticas (5,10).

El elemento nuclear intercalado largo 1 (LINE-1), un retrotransposón de repetición terminal presente en todo el genoma humano, que se mide como un

indicador de la metilación global, está hipometilado en la piel psoriásica, lo que reprimiría la transcripción de genes cercanos. Tendría correlación con la gravedad de la psoriasis y podría ser un marcador útil para evaluar la eficacia de los tratamientos (22).

El promotor 2 del locus SHP-1, que juega un papel en la regulación negativa del crecimiento y la proliferación celular, está significativamente hipometilado en muestras de piel con psoriasis. Esta hipometilación podría estar relacionada con la afinidad de unión de STAT3 el cual presenta una regulación positiva en la piel lesionada (5,10).

Se demostró que la piel con psoriasis expresa niveles más bajos de ARNm de GADD45a y GADD45b. El agotamiento de GADD45a, con actividad desmetilasa, conduce a hipermetilación del promotor de UCHL1 reduciendo así la expresión de esta proteína cuya función es inhibir la secreción de IL-8, IFN- γ y MIP3, y suprimir la actividad de NF- κ B inducida por TNF- α en queratinocitos (23).

En la tabla 1 se describen con más detalles los genes mencionados y las vías de señalización en la cual participan.

Tabla 1: Genes con metilación diferencial en psoriasis cutánea

Gen	Localización	Vía de señalización relacionada	Nivel de expresión y metilación
Inmunidad innata			
CARD14	17q25.3	Vía NF-KappaB	Aumentado (Hipometilado)
TIMP2	17q25.3	Activación de metaloproteinasas de matriz Degradación de la matriz extracelular Organización de la matriz extracelular Sistema inmune innato	Disminuido (Hipermetilado)
TRIM22	11p15.4	Señalización de interferón gamma	Aumentado (Hipometilado)
OAS2	12q24.13	Señalización de interferón gamma	Aumentado (Hipometilado)
PTPN22	1p13.2	Señalización TCR Sistema inmune innato	Aumentado (Hipometilado)
TRIM14	9q22.33	Señalización de interferón gamma	Aumentado (Hipometilado)
Inmunidad adquirida			
ID4	6p22.3	hsa04350: vía de señalización de TGF-beta hsa04550: vías de señalización que regulan la pluripotencialidad de las células madre	Disminuido (Hipermetilado)
Inmunidad innata y adquirida			
SHP-1 (PTPN6)	12p13.31	hsa04520: unión <i>adherens</i> hsa04630: vía de señalización Jak-STAT hsa04650: citotoxicidad mediada por células NK hsa04660: vía de señalización del receptor de células T hsa04662: vía de señalización del receptor de células B	Aumentado (Hipometilado)
IL1B	2q14.1	Vía de señalización MAPK Interacción citoquina-receptor de citoquina Vía de señalización de NF-kappa B Vía de señalización del receptor tipo Toll Vía de señalización del receptor similar a NOD Vía de señalización de TNF	Aumentado (Hipometilado)

Tabla 1: Genes con metilación diferencial en psoriasis cutánea (continuación)

Gen	Localización	Vía de señalización relacionada	Nivel de expresión y metilación
Ciclo celular, crecimiento y proliferación			
C10orf99 (GPCR15L)	10q23.1	Vía de señalización del receptor acoplado a proteína G Regulación de la proliferación de queratinocitos Respuesta de defensa bacterias Homeostasis de las células T	Aumentado (Hipometilado)
CCND1	11q13.3	Vía de señalización FoxO Ciclo celular Vía de señalización p53 Vía de señalización de PI3K-Akt Vía de señalización de AMPK Vía de señalización Wnt Adhesión focal Vía de señalización Jak-STAT	Aumentado (Hipometilado)
WIF-1	12q14.3	hsa04310: vía de señalización Wnt	Disminuido (Hipermetilado)
PDCD5	19q13.11	Apoptosis	Disminuido (Hipermetilado)
GADD45a	1p31.3	hsa04010: MAPK signaling pathway <i>Homo sapiens (human)</i> hsa04010: vía de señalización MAPK hsa04068: vía de señalización FoxO hsa04110: ciclo celular hsa04115: vía de señalización p53 hsa04210: apoptosis	Disminuido (Hipermetilado)
sFRP4	7p14.1	hsa04310: Vía de señalización Wnt	Disminuido (Hipermetilado)
EIF2C2 (AG02)	8q24.3	Señalización WNT independiente de beta-catenina	Aumentado (Hipometilado)
Metabolismo			
DNMT1	19p13.2	hsa01100: Metabolic pathways	Aumentado (Hipometilado)
CYP2S1	19q13.2	hsa00830: Metabolismo del retinol hsa00980: Metabolismo de xenobióticos por citocromo P450 hsa01100: Vías metabólicas	Aumentado (Hipometilado)
MAN1C1	1p36.11	hsa00510: biosíntesis de N-glicanos hsa01100: Vías metabólicas hsa04141: Procesamiento de proteínas en el retículo endoplásmico	Aumentado (Hipometilado)
KYNU	2q22.2	Metabolismo del triptófano Vías metabólicas	Aumentado (Hipometilado)
Complejo de diferenciación epidérmica			
S100A7A	1q21.3	Péptidos antimicrobianos Sistema inmune innato	Aumentado (Hipometilado)
S100A8	1q21.3	Sistema inmune adaptativo Procesamiento de antígenos Péptidos antimicrobianos	Aumentado (Hipometilado)
S100A9	1q21.4	Sistema inmune adaptativo Procesamiento de antígenos Péptidos antimicrobianos	Aumentado (Hipometilado)
KAZN	1p36.21	Queratinización	Aumentado (Hipometilado)

Las células mononucleares de sangre periférica de pacientes con psoriasis muestran hipermetilación de p14ARF, MBD2, MeCP2 e hipometilación de DNMT1, necesaria para mantener los patrones de metilación. MBD2 y MeCP2 son reguladores de la metilación del ADN, la formación de heterocromatina y la transcripción de genes (24).

Se han evidenciado genes hipermetilados implicados en la vía TGF β , como SNX25, STAD3 y BRG1. También se ha demostrado que el promotor de FOXP3 está hipermetilado, lo que lleva a niveles reducidos de Treg en pacientes con psoriasis (7).

Los promotores de los genes p15, p21 y p16, que codifican reguladores negativos del ciclo celular, están hipometilados en las células madre hematopoyéticas de los pacientes con psoriasis. La hipometilación de p16 se asocia con psoriasis más grave medida por el *Psoriasis Area Severity Index* (PASI) (5,10).

En células T CD8 + asociadas con psoriasis, se demostró hipometilación de las serin/treonin kinasas MAST3 y MTOR, involucradas en la regulación de la proliferación y la supervivencia celular (5).

Histonas, modificaciones de histonas y regulación epigenética de la expresión génica

El ADN y las proteínas histonas forman la cromatina, y es en este contexto donde tiene lugar la transcripción. La unidad básica de la cromatina es el nucleosoma, que consta de un octámero de dos moléculas de cada una de las cuatro histonas canónicas (H2A, H2B, H3 y H4), alrededor de las cuales se envuelven 147 pb de ADN. Una histona enlazadora H1 se une al ADN entre los nucleosomas (8).

Las histonas centrales son proteínas básicas con dominios globulares alrededor de los cuales se envuelve el ADN con "colas" flexibles relativamente desestructuradas que sobresalen del nucleosoma. Las colas están sujetas a modificaciones posraduccionales como metilación, acetilación, fosforilación, ubiquitinación, ribosilación y desaminación de ADP. Las histonas contienen

Metilación del ADN en células inmunitarias

A pesar del papel predominante de los queratinocitos, la psoriasis está impulsada por la activación de múltiples tipos de células inmunitarias, que estimulan aún más la proliferación de los queratinocitos a través de la secreción de citocinas proinflamatorias.

altas concentraciones de lisina y arginina y la metilación generalmente se observa en las cadenas laterales de estos dos aminoácidos (2).

La mayoría de las modificaciones postraduccionales de histonas son dinámicas y están reguladas por familias de enzimas que promueven o revierten las modificaciones. Las histonas-acetiltransferasas (HAT) y las histonas-desacetiltransferasas (HDAC) agregan y eliminan la acetilación. Las histonas-metiltransferasas agregan grupos metilo a los residuos de arginina (proteína arginina metiltransferasas, PRMT) y lisina (histona lisina metiltransferasas, HKMT). Las histona-quinasas fosforilan residuos de serina y treonina y las fosfatasas eliminan los fosfatos (8).

Además de la modificación covalente de las histonas, la estructura de la cromatina está controlada por familias de enzimas que efectúan cambios en la disposición o composición de los nucleosomas (8).

La acetilación de histonas se correlaciona positivamente con la transcripción y los bajos niveles de acetilación se asocian con una cromatina transcripcionalmente silenciosa.

La acetilación de los residuos de lisina reduce la fuerza de unión de las colas de histonas al ADN para facilitar la transcripción. La fosforilación de la histona H3 (serina 10) también está asociada con la transcripción.

Varios residuos metilados han sido altamente caracterizados. Estos incluyen los residuos de lisina (K), K4, K9, K27, K36 y K79 de la histona H3 y K20 de la histona H4, y los residuos de arginina (R) R2, R17 y R26 de H3 y R3 de la histona H4 (8).

Las consecuencias de la metilación pueden ser positivas o negativas, según la posición del residuo modificado dentro de la cola de la histona. Así, la metilación de los residuos K4, K36 y K79 de la histona H3 están asociados con la activación, mientras que, la metilación de K9, K27 de H3 y K20 de H4 están asociados con la represión (2,5,8).

Modificaciones de histonas en la psoriasis

La psoriasis se asocia con una expresión anormal de histonas acetiltransferasas (HAT) e histonas desacetilasas (HDAC) (2).

Las principales modificaciones de histona observadas en psoriasis son la disminución global de la acetilación de H3 y H4 y de H3K27 trimetilada (H3K27me3) que conducen a represión transcripcional (24,25); aumento de metilación de H3K4, aumento de H3K27 monometilada y disminución de la metilación de H3K9 con activación de la transcripción.

En la tabla 2 estas modificaciones se describen con más detalle.

Tabla 2. Modificaciones de histonas

Modificación de histona	Consecuencia
Disminución global de la acetilación de H3 y H4	Represión transcripcional (24,25)
Aumento metilación de H3K4 .	Activación de la transcripción (24,25)
Aumento de H3K27 monometilada en células T que infiltran la piel.	Expresión de genes implicados en la inflamación y la respuesta inmune que codifican para citocinas inflamatorias y receptores de células T (25)
Disminución de la metilación de la lisina K9 de la histona H3 (H3K9me2).	Aumento de la expresión IL-23 en los queratinocitos. La IL-23 derivada de los queratinocitos demostró ser suficiente para inducir el fenotipo de psoriasis en un modelo murino (26)
Sobreexpresión de histona desacetilasa-1 y expresión regulada negativamente de las histonas acetiltransferasas, P300 y CBP y SIRT1	La hipoacetilación de SIRT podría conducir a hiperproliferación de queratinocitos en la psoriasis (27,28). Además, SIRT1 puede desacetilar STAT3 y contrarrestar su actividad inducida por IL-22, o interactuar con la piruvato-quinasa M2 para inhibir la fosforilación de STAT3 y reducir la infiltración de células Th17 (28)

Mecanismos basados en ARN y regulación epigenética de la expresión génica

La mayor parte del genoma se transcribe en transcritos de ARN, la mayoría de los cuales no codifican proteínas. Los ARN no codificantes incluyen ARN de transferencia (ARNt), ARN ribosomal (ARNr), ARN nuclear pequeño (ARNsn) y ARN nucleolar pequeño (ARNsno). Están involucrados en la traducción y el empalme, y funcionan mediante el reconocimiento de secuencias específicas de sustratos de ARN. Algunos también pueden tener roles regulatorios.

Se clasifican según la longitud, la ubicación subcelular, la orientación con respecto al gen codificador de proteínas más cercano y/o la función (8).

Los ARNnc pequeños [menos de 200 nucleótidos (nt)] incluyen microARN (miRNA), ARN de interferencia cortos (siRNA), ARN que interactúan con PIWI (piRNA). Los miRNA (~ 22 nt) se aparean con los ARNm objetivo para inhibir la traducción o para dirigir su degradación. Los siRNA (~ 21 nt) dirigen a sus ARNm objetivo para la degradación, también pueden reprimir la traducción. Los piRNA (28 a 33 nt) se asocian con proteínas de la familia PIWI en las células germinales masculinas y ovocitos (8).

Los ARNnc largos (lncRNA), de más de 200 nucleótidos, desempeñan un papel en el silenciamiento epigenético, la regulación del empalme, el control de la traducción, la apoptosis y la regulación del ciclo celular. Los niveles de expresión de varios lncRNA están correlacionados con la diferenciación epidérmica y la inmunorregulación (2).

En la tabla 3 se describen las alteraciones en ARNnc asociados a psoriasis.

Tabla 3: RNA no codificantes

RNA no codificante	Nivel de expresión	Gen Objetivo	Función
MiRNA regulados al alza			
miR-146	Queratinocitos y células mononucleares de sangre periférica	IRAK1, TRAF6 EGFR	Regulador negativo de la respuesta inmunitaria innata y de la inflamación (3,28,29).
miR-203	Queratinocitos	SOCS-3	Regulación al alza de STAT3 con inflamación y proliferación celular (3)
miR-210	Lesiones psoriásicas y células T CD4+	STAT6 y LYN FOXP3	Diferenciación de células Th17 y Th1. Inhibe la diferenciación de células Th2 al reprimir a STAT6 y LYN(2,5,30). Aumenta la expresión de IFN- γ e IL-17 y suprime IL-10 y TGF- β , secretadas por Tregs (30)
miR-21	En lesiones cutáneas por infiltración de células T	TIMP3	Regulación a la baja epidérmica de TIMP3, con activación de TACE y posterior sobreexpresión de TNF α (3,5,29).
miR-31	Queratinocitos	Serin/treonin quinasa 40 Proteína fosfatasa 6	Regula señalización de NF- κ b y promueve inflamación (29,31).
miR-20	Lesiones de psoriasis	TIMP-3	Activación de TACE ¹ con aumento de TNF- α (31).
MiRNA regulados a la baja			
miR-424	Lesiones de psoriasis	MEK1 y CCNE1	Sobreexpresión de MEK1 y CCNE1 con proliferación anormal de queratinocitos (30).
miR-125	Lesiones de psoriasis	FGFR2 BRD4	Proliferación y diferenciación de queratinocitos. Normalmente, inhibe la proliferación y regula marcadores de diferenciación. Se une con FGFR2, interactúa con BRD4 e inhibe la expresión del ligando Jagged-1 (2,5).
miR-4516	Lesiones de psoriasis	fibronectina 1 ITGA9	Sobreexpresión de fibronectina-1 y de la subunidad α 9 de la integrina, así como de STAT3 con proliferación y diferenciación terminal (32).
miR-145	Lesiones de psoriasis	MLK3	Proliferación y la expresión de quimiocinas en la piel lesionada por STAT3 y NF- κ b (2).
miR-138	Lesiones de psoriasis	RUNX3	Proliferación celular y disminución de la apoptosis al inhibir RUNX3 (5).
ARN largo no codificante (lncRNA)			
PRINS	Lesiones de psoriasis	G1P3	Disminuye susceptibilidad de los queratinocitos a la apoptosis espontánea (2,5).

¹TACE: enzima convertidora de TNF- α

Estilo de vida y modificaciones epigenéticas

La interacción de factores ambientales y genéticos a través de modificaciones epigenéticas contribuye a la aparición de un amplio espectro de enfermedades, incluida la psoriasis.

- 🔗 **Microbioma:** juega un papel importante en la regulación del sistema inmunológico. En la psoriasis se ha demostrado un desequilibrio en la composición del microbioma de la piel que podría estar relacionado con la patogenia de la enfermedad. La composición del microbioma puede ser influenciada por factores ambientales, la dieta y el estilo de vida. La ingesta de nutrientes como butirato, sulforafano, curcumina, resveratrol, genisteína y ácidos grasos poliinsaturados omega-3 pueden inducir la metilación del ADN en los leucocitos y modificaciones de las histonas al activar las enzimas relacionadas con la epigenética DNMT, HDAC y HAT.
- 🔗 **Tabaquismo:** contribuye a la aparición de la psoriasis, la gravedad y la respuesta al tratamiento, así como al aumento de la incidencia de comorbilidades asociadas a la psoriasis. Puede inducir metilación de islas CpG, disminución de la actividad de HDAC y aumento de los niveles de metilación de histonas. Además, influye en las modi-

ficaciones epigenéticas al alterar la expresión de ARN no codificante (miRNA y lncRNA) (5,7).

Factores psicológicos (estrés y trastornos del estado de ánimo): pueden contribuir al inicio y a la exacerbación de la psoriasis a través de la regulación inmunitaria y la activación anormal de las células T. Induce una mayor expresión de citoquinas proinflamatorias y resulta en una hiperplasia epidérmica más severa. En los pacientes con psoriasis, se ha demostrado que el estrés crónico se asocia a niveles medios de cortisol más bajos. Además de sus efectos antiinflamatorios, el cortisol induce cambios epigenéticos como la metilación del ADN, modificaciones de histonas y en la expresión de ncRNA (5,7,33).

CONCLUSIÓN

La psoriasis es una enfermedad sistémica crónica inflamatoria inmunomediada. Si bien los factores genéticos juegan un papel importante, es una enfermedad multifactorial. Es decir que, en individuos predispuestos, la exposición a múltiples factores ambientales puede con-

tribuir al inicio de la enfermedad y/o a exacerbaciones de los síntomas.

Las modificaciones epigenéticas alteran las funciones celulares sin modificar la secuencia genómica, dando como resultado la modulación de la expresión génica individual. Podrían cumplir un rol importante en la patogenia al mediar la interacción entre la susceptibilidad genética y los factores ambientales.

En la psoriasis, factores como el estrés, el microbioma y el tabaquismo podrían conducir a modificaciones epigenéticas a nivel de los queratinocitos y células inmunitarias. Se ha descrito metilación diferencial de genes relacionados con la proliferación celular, apoptosis e inmunidad innata y adquirida; modificaciones de histonas que llevan a mayor expresión de genes relacionados con la proliferación celular, diferenciación th17 y producción de il-23; cambios en los niveles de arn no

codificantes relacionados con la diferenciación epidérmica y la inmunorregulación.

La farmacoepigénica es un campo de investigación centrado en la investigación de biomarcadores epigenéticos de respuesta a fármacos. En las últimas décadas, el desarrollo de medicamentos epigenéticos, llamados *epidrugs*, ha logrado un progreso significativo y se espera que pueda ser una solución terapéutica prometedora en las enfermedades autoinmunes/inflamatorias.

Una comprensión completa de los contribuyentes epigenéticos a la psoriasis permitirá predecir las diferencias interindividuales en la respuesta a la terapia y la introducción de métodos efectivos como marcadores preventivos, diagnósticos, pronósticos y terapéuticos. Esto nos permitirá avanzar hacia la medicina personalizada de precisión, así como investigar y esclarecer los efectos que el estilo de vida puede tener sobre la salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Surace AEA, Hedrich CM. The Role of Epigenetics in Autoimmune/Inflammatory Disease. *Front Immunol* 2019;10:1525. doi: 10.3389/fimmu.2019.01525. PMID: 31333659; PMCID: PMC6620790.
2. Dopytalska K, Ciechanowicz P, Wiszniewski K, Szymańska E, et al. The Role of Epigenetic Factors in Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2021;22(17):9294. doi: 10.3390/ijms22179294. PMID: 34502197; PMCID: PMC8431057.
3. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol* 2015;64(2):313-23. doi: 10.1016/j.molimm.2014.12.014. PMID: 25594889.
4. Lönnerberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, et al. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *Br J Dermatol* 2013;169(2):412-6. doi: 10.1111/bjd.12375. PMID: 23574549.
5. Antonatos C, Grafanaki K, Asmenoudi P, Xiropotamos P, et al. Contribution of the Environment, Epigenetic Mechanisms and Non-Coding RNAs in Psoriasis. *Biomedicines* 2022;10(8):1934. doi: 10.3390/biomedicines10081934. PMID: 36009480; PMCID: PMC9405550.
6. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymańska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. *Ann Agric Environ Med* 2020;27(3):335-342. doi: 10.26444/aaem/112107. PMID: 32955211.
7. Zeng C, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Dysregulated epigenetic modifications in psoriasis. *Exp Dermatol* 2021;30(8):1156-1166. doi: 10.1111/exd.14332. PMID: 33756010.
8. Gibney ER, Nolan CM. Epigenetics and gene expression. *Heredity (Edinb)* 2010;105(1):4-13. doi: 10.1038/hdy.2010.54. PMID: 20461105.
9. Gudjonsson JE, Krueger G. A role for epigenetics in psoriasis: methylated Cytosine-Guanine sites differentiate lesional from nonlesional skin and from normal skin. *J Invest Dermatol* 2012;132(3 Pt 1):506-8. doi: 10.1038/jid.2011.364. PMID: 22327261.
10. Pollock RA, Abji F, Gladman DD. Epigenetics of psoriatic disease: A systematic review and critical appraisal. *J Autoimmun* 2017;78:29-38. doi: 10.1016/j.jaut.2016.12.002. PMID: 27965059.
11. Roberson ED, Liu Y, Ryan C, Joyce CE, et al. A subset of methylated CpG sites differentiate psoriatic from normal skin. *J Invest Dermatol* 2012;132(3 Pt 1):583-92. doi: 10.1038/jid.2011.348. PMID: 22071477.
12. Luo Y, Qu K, Kuai L, Ru Y, Huang K, Yan X, Xing M. Epigenetics in psoriasis: perspective of DNA methylation. *Mol Genet Genomics* 2021;296(5):1027-1040. doi: 10.1007/s00438-021-01804-y. PMID: 34137900.
13. Whyte JM, Ellis JJ, Brown MA, Kenna TJ. Best practices in DNA methylation: lessons from inflammatory bowel disease, psoriasis and ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):133. doi: 10.1186/s13075-019-1922-y. PMID: 31159831.
14. Zhang P, Zhao M, Liang G, Yin G, et al. Whole-genome DNA methylation in skin lesions from patients with psoriasis vulgaris. *J Autoimmun* 2013;41:17-24. doi: 10.1016/j.jaut.2013.01.001. PMID: 23369618.
15. Mervis JS, McGee JS. DNA methylation and inflammatory skin diseases. *Arch Dermatol Res*. 2020;312(7):461-466. doi: 10.1007/s00403-019-02005-9. PMID: 31696298.
16. Moltrasio C, Romagnuolo M, Marzano AV. Epigenetic Mechanisms of Epidermal Differentiation. *Int J Mol Sci* 2022;23(9):4874. doi: 10.3390/ijms23094874. PMID: 35563264.
17. Zhou F, Wang W, Shen C, Li H, et al. Epigenome-Wide Association Analysis Identified Nine Skin DNA Methylation Loci for Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2016 Apr;136(4):779-787. doi: 10.1016/j.jid.2015.12.029. PMID: 26743604.
18. Chen M, Chen ZQ, Cui PG, Yao X, Li YM, Li AS, Gong JQ, Cao YH. The methylation pattern of p16INK4a gene promoter in psoriatic epidermis and its clinical significance. *Br J Dermatol*. 2008 May;158(5):987-93. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08505.x. Epub 2008 Mar 28. PMID: 18373711.
19. Chandra A, Senapati S, Roy S, Chatterjee G, et al. Epigenome-wide DNA methylation regulates cardinal pathological features of psoriasis. *Clin Epigenetics*. 2018;10(1):108. doi: 10.1186/s13148-018-0541-9. PMID: 30092825.
20. Gudjonsson JE, Johnston A, Stoll SW, Riblett MB, Xing X, Kochkodan JJ, Ding J, Nair RP, Aphale A, Voorhees JJ, Elder JT. Evidence for altered Wnt signaling in psoriatic skin. *J Invest Dermatol*. 2010 Jul;130(7):1849-59. doi: 10.1038/jid.2010.67. Epub 2010 Apr 8. PMID: 20376066; PMCID: PMC2886156.
21. Liu SG, Luo GP, Qu YB, Chen YF. Indirubin inhibits Wnt/ -catenin signal pathway via promoter demethylation of WIF-1. *BMC Complement Med Ther*. 2020;20(1):250. doi: 10.1186/s12906-020-03045-9. PMID: 32795328.
22. Yooyongsatit S, Ruchusatsawat K, Noppakun N, Hirankarn N, et al. Patterns and functional roles of LINE-1 and Alu methylation in the keratinocyte from patients with psoriasis vulgaris. *J Hum Genet*. 2015;60(7):349-55. doi: 10.1038/jhg.2015.33. PMID: 25833468.
23. Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Messina L, Ovejero-Benito MC, Chicharro P, et al. Growth arrest and DNA damage-inducible proteins (GADD45) in psoriasis. *Sci Rep*. 2021 Jul 16;11(1):14579. doi: 10.1038/s41598-021-93780-x. PMID: 34272424; PMCID: PMC8285512.
24. Zhang P, Su Y, Chen H, Zhao M, Lu Q. Abnormal DNA methylation in skin lesions and PBMCs of patients with psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci*. 2010;60(1):40-2. doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.07.011. PMID: 20800455.
25. Ovejero-Benito MC, Reolid A, Sánchez-Jiménez P, Saiz-Rodríguez M, et al. Histone modifications associated with biological drug response in moderate-to-severe psoriasis. *Exp Dermatol*. 2018;27(12):1361-1371. doi: 10.1111/exd.13790. PMID: 30260532.
26. Li H, Yao Q, Mariscal AG, Wu X, Hülse J, Pedersen E, Helin K, Waisman A, Vinkel C, Thomsen SF, Avgustinova A, Benitah SA, Lovato P, Norsgaard H, Mortensen MS, Veng L, Rozell B, Brakebusch C. Epigenetic control of IL-23 expression in keratinocytes is important for chronic skin inflammation. *Nat Commun*. 2018 Apr 12;9(1):1420. doi: 10.1038/s41467-018-03704-z. PMID: 29650963; PMCID: PMC5897363.
27. Zhang P, Su Y, Zhao M, Huang W, Lu Q. Abnormal histone modifications in PBMCs from patients with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol*. 2011;21(4):552-7. doi: 10.1684/ejd.2011.1383. PMID: 21715244.
28. Yu J, Zhao Q, Wang X, Zhou H, Hu J, Gu L, Hu Y, Zeng F, Zhao F, Yue C, Zhou P, Li G, Li Y, Wu W, Zhou Y, Li J. Pathogenesis, multi-omics research, and clinical treatment of psoriasis. *J Autoimmun*. 2022;133:102916. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102916. PMID: 36209691.
29. Huang RY, Li L, Wang MJ, Chen XM, Huang QC, Lu CJ. An Exploration of the Role of MicroRNAs in Psoriasis: A Systematic Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(45):e2030. doi: 10.1097/MD.0000000000002030. PMID: 26559308.
30. Zhao M, Wang LT, Liang GP, Zhang P, Deng XJ, Tang Q, Zhai HY, Chang CC, Su YW, Lu QJ. Up-regulation of microRNA-210 induces immune dysfunction via targeting FOXP3 in CD4(+) T cells of psoriasis vulgaris. *Clin Immunol*. 2014;150(1):22-30. doi: 10.1016/j.clim.2013.10.009. PMID: 24316592.
31. Ichihara A, Jinnin M, Yamane K, Fujisawa A, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Maruo K, Ihn H. microRNA-mediated keratinocyte hyperproliferation in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2011;165(5):1003-10. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10497.x. PMID: 21711342.
32. Chowdhari S, Sardana K, Saini N. miR-4516, a microRNA downregulated in psoriasis inhibits keratinocyte motility by targeting fibronectin/integrin 9 signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;1863(12):3142-3152. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.08.014. PMID: 28844950.
33. Evers A, Verhoeven E, Kraaimaat F, Jong M, et al. How stress gets under the skin: cortisol and stress reactivity in psoriasis. *Br J Dermatol* 2010;163(5):986-91. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.09984.x.

Naturaleza: Revisión narrativa

Área: Dermatología

Enfermedad autoinmune: Riesgo de reactivación de tuberculosis por
tratamiento sistémico de la psoriasis en placa

Recibido 29/08/2023

Aceptado 14/11/2023

Análisis del riesgo de reactivación de tuberculosis en pacientes con agentes biológicos para psoriasis: revisión narrativa

Analysis of the Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients Taking Biologics Agents for Psoriasis: A narrative review

Marina Monaco¹, Paula, Luna², Margarita Larralde³.

¹Médica de planta del Servicio de Dermatología. Hospital Alemán. marinamonacocivardi@gmail.com
²Médica de planta del Servicio de Dermatología. Hospital Alemán.
³Jefa del Servicio de Dermatología. Hospital Alemán.

Resumen

La psoriasis es una enfermedad sistémica crónica que afecta entre el 2 al 3% de la población mundial. La psoriasis en placa es la forma más común. Los pacientes con enfermedad severa requieren tratamiento con drogas inmunomoduladoras. El potencial inmunosupresor depende del tipo de fármaco. El objetivo de esta revisión es describir la frecuencia de reactivación de tuberculosis reportada en diferentes artículos académicos sobre diferentes tratamientos inmunosupresores.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda en Medline y Cochrane con términos MeSH relacionados a psoriasis, tratamientos inmunomoduladores y tuberculosis. También se resumió información de diferentes Guías del Ministerio de Salud de la Nación y las Sociedades de Infectología y Dermatología.

Discusión: El diagnóstico y tratamiento de una infección tuberculosa latente antes de una terapia inmunosupresora es fundamental para evitar la progresión a formas activas. Las más utilizadas son el metrotrexato, la ciclosporina y las terapias biológicas como los anti-TNF y las antinterleuquinas. Se indica quimioprofilaxis a pacientes con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

Conclusión: Las terapias inmunosupresoras pueden reactivar la tuberculosis en un paciente con infección tuberculosa latente. Diferentes países recomiendan el screening de una probable tuberculosis activa. Cuando se realiza diagnóstico de infección tuberculosa latente, se recomienda quimioprofilaxis un mes previo al inicio de tratamiento inmunosupresor. Las interleuquinas parecen ser más seguras que las terapias clásicas en pacientes con screening positivo. Algunos estudios han documentado casos de tratamiento sistémico con antinterleuquinas en pacientes con screening positivo sin tratamiento quimioprofilaxis y que no desarrollaron TB activa.

Palabras clave: psoriasis, tratamientos sistémicos psoriasis, antinterleuquinas, tuberculosis, tuberculosis latente, reactivación tuberculosis

Abstract

Introduction: Psoriasis is a chronic systemic disease that affects 2 to 3% of the world's population. Plaque psoriasis is the most common form. Patients with severe disease require treatment with immunomodulatory drugs. The immunosuppressive potential depends on the type of drug. The aim of this review is to describe the frequency of tuberculosis reactivation reported in different academic articles on different immunosuppressive treatments.

Materials and methods: A Medline and Cochrane search was performed with MeSH terms related to psoriasis, immunomodulatory treatments and tuberculosis. We also summarized information from different Guidelines of the National Ministry of Health and the Societies of Infectious Diseases and Dermatology.

Discussion: Diagnosis and treatment of LTBI before immunosuppressive therapy is essential to prevent progression to active forms. The most commonly used are methotrexate, cyclosporine and biological therapies such as anti-TNF and anti-interleukins. Chemoprophylaxis (CP) is indicated for patients at increased risk of developing the disease.

Conclusion: Immunosuppressive therapies can reactivate TB in a patient with LTBI. Different countries recommend screening for probable active TB. When a diagnosis of ITBL is made, QP is recommended one month prior to the initiation of immunosuppressive therapy. Interleukins appear to be safer than classical therapies in patients with positive screening. Some studies have documented cases of systemic treatment with anti-interleukins in patients with positive screening without QP treatment and who did not develop active TB.

Key words: psoriasis, systemic treatments psoriasis, anti-interleukins, tuberculosis, latent tuberculosis, reactivation tuberculosis

Conflicto de intereses:
Las autoras han declarado no poseer
conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:
Dra. Marina Mónaco
Cabrera 3153. C1186AAK CABA. Argentina
marinamonacocivardi@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad sistémica crónica, inflamatoria, inmunomediada que afecta a 125 millones de personas, lo que representa entre el 2 al 3 % de la población mundial. Se puede manifestar a cualquier edad con una distribución en dos picos de incidencia, a los 20 años y a los 60 años, sin predilección por sexo (1,2).

En personas con predisposición genética, el contacto con factores ambientales, como infecciones, traumas físicos, exposición a fármacos o estrés puede desencadenar la aparición de la enfermedad o su empeoramiento (2,3).

Es una enfermedad inmunomediada con una fisiopatología compleja. La inflamación crónica es un rasgo central de la enfermedad, y se ha demostrado una hiperactivación predominante de las vías Th1, Th17 y Th22. En particular, la interleucina 23 (IL-23) desempeña un papel clave en la activación de los linfocitos Th17, los cuales a su vez liberan citocinas proinflamatorias, como la interleucina 17A (IL-17A), que contribuyen a la patogénesis de la psoriasis.

La psoriasis en placa es la forma más común de psoriasis. Se caracteriza por la presencia de placas eritematosas definidas y descamativas, que suelen ser simétricas y pueden variar en tamaño. Suelen aparecer en áreas como codos, rodillas, cuero cabelludo y la región lumbar, pero pueden desarrollarse en cualquier parte del cuerpo. En algunos casos, pueden ser muy pruriginosas y dolorosas, lo afecta significativamente la calidad de vida del paciente.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Habitualmente se realiza con las características y distribución de las lesiones en la superficie corporal. La utilización de la biopsia para anatomía patológica se reserva sólo cuando existen dudas diagnósticas (4).

Según la severidad clínica los pacientes pueden clasificarse en leves, moderados o severos. Se utilizan distintas escalas de valoración que evalúan las manifestaciones clínicas y síntomas.

La elección del tratamiento depende de la severidad objetiva y subjetiva. Los pacientes con psoriasis leve controlan la enfermedad con medicación tópica. En cambio, los pacientes con psoriasis moderada a severa requieren tratamiento sistémico. Por lo general son drogas inmunomoduladoras por lo que los pacientes requieren una evaluación infectológica antes y durante los tratamientos.

Las drogas utilizadas son diferentes desde el punto de vista de la inmunomodulación. En algunos casos, como en el metotrexato (MTX), el potencial inmunosupresor es dosis dependiente, en otros, como los biológicos, la susceptibilidad a infecciones dependerá de la vía bloqueada; mayor riesgo de tuberculosis (TB) en anti-TNF- α (antifactor de necrosis tumoral) y de infecciones fúngicas en IL-17.

OBJETIVOS

Describir la frecuencia de reactivación de tuberculosis reportada en diferentes artículos académicos sobre el tratamiento sistémico de la psoriasis en placa.

Analizar diferencias en la frecuencia de reactivación entre distintas clases de fármacos sistémicos para el tratamiento de la psoriasis en placa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline y Cochrane para la identificación de los artículos. Se utilizó como estrategia de búsqueda bibliografía mediante los siguientes términos estructurados en formato de pregunta PICO:

Población: Psoriasis ("Psoriasis"[Mesh]); Intervención: "Cyclosporine"[Mesh] OR "Methotrexate"[Mesh] OR "Tumor Necrosis Factor-alpha"[Mesh] OR "Etanercept"[Mesh] OR "Adalimumab"[Mesh] OR "Acitretin"[Mesh] OR "Interleukin-17"[Mesh] OR secukinumab [Supplementary Concept] OR "Interleukin-23"[Mesh] OR ixekizumab [Supplementary Concept] OR "Guselkumab"[Supplementary Concept] OR "Risankizumab"[Supplementary Concept] OR "Ustekinumab"[Mesh]; Resultado: "Tuberculosis"[Mesh] OR "Latent Tuberculosis"[Mesh]

Se realizó una búsqueda de los artículos relevantes para este tema, escritos en inglés, que estuvieran disponibles. Se utilizaron diferentes combinaciones de términos MeSH o DeCS en el campo Intervención, conservado siempre el campo de Población y Resultados. También se recolectó información de las guías de Tuberculosis del Ministerio de Salud de la Nación, guías de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) y guía de psoriasis de la Sociedad Argentina de Dermatología (SAD).

DISCUSIÓN

Tuberculosis

La TB es una enfermedad infectocontagiosa granulomatosa crónica producida por el *Mycobacterium tuberculosis*, que se localiza generalmente en el pulmón. Afecta a más de 1700 millones de personas, aproximadamente el 22 % de la población mundial.

La TB es una enfermedad infectocontagiosa granulomatosa crónica producida por el *M. tuberculosis*. Se estima que afecta a más de 1700 millones de personas, aproximadamente el 22 % de la población mundial (4).

En nuestro país 4 de cada 100 personas que consultan por síntomas respiratorios tienen TB (5).

Realizar tratamientos completos disminuye las fuentes de infección y el riesgo de contraer la enfermedad en la población.

Cuando el microorganismo está localizado en el pulmón, los enfermos pueden diseminar el bacilo al toser, o estornudar, y este puede ser aspirado por individuos susceptibles. Los factores de mayor riesgo de transmisión son las formas pulmonares o laríngeas, baciloscopia positiva, la duración y frecuencia del contacto entre sano y enfermo, y las condiciones del individuo expuesto.

Diagnóstico

El diagnóstico presuntivo se basa en la sospecha clínica, radiológica y epidemiológica. Para la confirmación diagnóstica se requiere el aislamiento microbiológico en secreciones o muestras de tejidos mediante baciloscopia o cultivo.

Actualmente están disponibles métodos moleculares de detección rápida con elevada sensibilidad y especificidad para la detección del microorganismo y de cepas resistentes a los fármacos más utilizados (6).

Infección tuberculosa latente

En la Infección tuberculosa latente (ITBL) el *M. tuberculosis* está contenido de forma efectiva por el sistema inmune. Se genera por la respuesta inmune persistente en reacción a la presencia de antígenos bacterianos (7,8).

El paciente asintomático no contagia, sin embargo, tiene hasta un 10 % de riesgo de generar una TB activa. Este está dado por múltiples factores, fundamentalmente el estado inmunológico (8,9).

La comparación entre tuberculosis latente y tuberculosis enfermedad se presenta en la tabla 1.

Diagnóstico ITBL

El diagnóstico de una ITBL previo al inicio de una terapia inmunosupresora es fundamental para evitar la progresión a formas activas (10).

La prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD por sus siglas en inglés) pone en evidencia una infección con micobacterias. Se han aprobado dos pruebas inmunológicas para el análisis *in vitro* de la ITBL: el QuantiFERON y T-SPOT.TB, denominadas colectivamente pruebas de liberación de interferón (IGRA). Miden la secreción de interferón-gamma (INF- γ) a partir de linfocitos periféricos tras la estimulación con un cóctel de antígenos específicos (11).

Tabla 1. Comparación entre tuberculosis latente y tuberculosis enfermedad

	ITBL	Tuberculosis
Síntomas	Ninguno	Presentes
Infectividad	No	Si
Baciloscopia	Negativo	Positivo
Cultivo	Negativo	Positivo
Prueba tuberculínica	Positivo	Positivo
Tratamiento	Isoniazida y/o rifampicina	Múltiples drogas

En los pacientes con psoriasis en placa moderada-grave que están por iniciar un tratamiento sistémico con perfil inmunosupresor, muchos autores recomiendan la realización de la PPD o IGRA como diagnóstico de infección.

Los procedimientos y recomendaciones a partir de este momento, son controversiales en la literatura, presentan diferentes niveles de evidencia según cada medicación en particular y serán discutidos en un apartado específico en esta revisión (12).

Quimioprofilaxis

Es la administración de uno o más fármacos antituberculosos a una persona expuesta al riesgo de la enfermedad para evitar el desarrollo de la misma, o para evitar la recaída en pacientes con TB no tratada y aparentemente curados. (13)

Se considera que una persona bajo tratamiento de la psoriasis con una medicación sistémica, inmunosupresora o inmunomoduladora que desarrolla una PPD positiva, presentó un viraje tuberculínico, y debe ser tratada.

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA PSORIASIS

Terapias convencionales

Metotrexato

El metotrexato (MTX) está considerado desde hace más de 50 años un tratamiento de primera línea en las formas moderadas y graves (14).

Aunque el riesgo de reactivación de ITBL en el tratamiento con MTX es bajo se recomienda efectuar screening de TB. Esto es debido a que es una enfermedad crónica, con respuesta variable al tratamiento, en la cual probablemente se utilicen más de un tratamiento sistémico con efecto inmunosupresor (15-19).

Algunos autores recomiendan que luego de un screening positivo, debe realizarse quimioprofilaxis con isoniazida, aunque con monitorización estrecha, por la elevada asociación de hepatotoxicidad entre la isoniazida y el MTX (19,20).

Ciclosporina

La ciclosporina (CsA) es un inmunosupresor que inhibe los linfocitos T, regula los queratinocitos y células endoteliales, disminuye la angiogénesis, el TNF- α y la producción de IL17, IL22 e IL23 (21). Es uno de los fármacos más eficaces y de acción más rápida por lo que se la utiliza como terapia de rescate, sobre todo en casos inestables y recalcitrantes (22).

Si bien no se ha encontrado en la revisión de la literatura artículos originales, y reportes de casos que comuniquen reactivación de tuberculosis latente (23), dado a su perfil y mecanismo inmunosupresor, se aconseja descartar la presencia de ITBL antes y durante el tratamiento con esta droga.

Derivado de retinoides

Acitretin

No se encontraron en la literatura recomendaciones para la realización de screening de ITBL para este tratamiento. Dado que su mecanismo de acción no es inmunosupresor, no se sugiere la realización de PPD en estos pacientes.

Terapias biológicas

El riesgo de reactivación de la ITBL con terapia biológica para la psoriasis se observó luego de los años siguientes a la introducción de la terapia anti-TNF- α para la artritis reumatoide (AR). Los profesionales que utilizaban esta medicación, incorporaron una sistemática de detección y profilaxis de la ITBL. Posteriormente, ensayos clínicos en pacientes con psoriasis, excluían o trataban de antemano a los pacientes con ITBL, debido a que la evidencia observada en los anti-TNF- α utilizados para el tratamiento de la AR, lo hacía poco ético. Por tanto, es difícil saber con precisión el riesgo para los pacientes con psoriasis, teniendo en cuenta que la propia AR se asocia a un mayor riesgo de infecciones, por lo que deben tomarse las todas precauciones necesarias con todos los biológicos.

Anti-TNF- α

Dentro del complejo sistema inmune, el TNF- α desempeña un papel fundamental en la respuesta de los macrófagos y la formación de granulomas tuberculosos (24).

Por lo tanto, quienes reciben medicación que actúa sobre el TNF- α tienen un mayor riesgo de desarrollar una TB activa. Es por esto, que el *screening* de la ITBL es un procedimiento estándar para todos los candidatos a recibir tratamiento con anti-TNF- α (25).

Un estudio de cohortes sobre pacientes con AR en El Registro de Productos Biológicos de la Sociedad Británica de Reumatología (BSRBR por sus siglas en inglés) incluyó a 10.712 pacientes que recibían biológicos (3.504 para adalimumab y 3.913 para etanercept e infliximab), y los comparó con una cohorte de 3.232 pacientes que recibían antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD) para la enfermedad activa. Se identificaron 40 casos de TB en el grupo de cohorte de pacientes tratados con anti-TNF- α , mientras que no hubo en la cohorte tratada con DMARD (26).

Antinterleuquinas

Es posible que el bloqueo de la IL-17 y la IL23 no tenga el mismo riesgo de reactivación de TB que el asociado a los anti-TNF- α . Sin embargo, en presencia de condiciones de inmunosupresión, la inmunomodulación inducida por estos agentes biológicos, puede convertir la ITBL en una infección tuberculosa activa, que requiera tratamiento (27,28).

Actualmente se recomienda el screening de TB antes de iniciar el tratamiento de la psoriasis. Pero como se verá más

adelante, esta recomendación está en revisión en base a los estudios clínicos fase III y IV.

Anti-IL-17

Existen seis miembros en la familia de citocinas IL-17 y cinco receptores diferentes para estas citocinas. Las IL-17 desempeñan un papel importante en los mecanismos de defensa frente a varios patógenos presentes en el organismo en las barreras mucosas y epiteliales, como las bacterias extracelulares y diversos hongos.

El déficit o la inhibición de algunas de las citocinas de la familia de la IL-17 y de sus receptores se ha asociado a un aumento en la diseminación de varias bacterias, al desarrollo de infecciones fúngicas y a la exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Secukinumab

El secukinumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1k que se une a la IL-17A con gran afinidad y selectividad, neutralizando su actividad. Fue el primer inhibidor de la IL-17A aprobado en el año 2015 (29).

El análisis de los datos de seguridad de 10 ensayos clínicos de fase 2 y 3 de pacientes con psoriasis en placa moderada-grave incluyó 3430 pacientes que recibieron secukinumab por vía subcutánea o intravenosa y no se describió reactivación de TB en ninguno de los estudios clínicos (30,31).

Recientemente, se ha realizado un análisis de seguridad sobre 21 ensayos clínicos de fase 3 y 4 en los que se incluyeron pacientes con psoriasis, artritis psoriásica (AP) y espondilitis anquilosante (EA), tratados con secukinumab en diferentes dosis de 300, 150 o 75 mg.

No se notificó ningún caso de reactivación de TB. Solo registraron cinco casos de TB activa "De Novo" (32). Aunque la ITBL sin quimioprofilaxis (QP) todavía se considera una contraindicación relativa para el uso de secukinumab, hay datos limitados que sugieren podría no estar asociado a un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis o reactivar la ITBL (33).

Ixekizumab

El ixekizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que se une a la IL-17A y la neutraliza. Está aprobado desde el 2016 para el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a severa (34).

Los datos de seguridad de 11 ensayos clínicos incluyen un total de 5.730 pacientes que recibieron diferentes dosis. Se identificaron 188 pacientes con ITBL. Solo se incluyeron los que recibieron al menos 1 mes de QP. Setenta y dos pacientes desarrollaron IGRA/PPD positivo luego de iniciado el ixekizumab. Estos pacientes con diagnóstico de ITBL antes de la semana 52 fueron retirados del estudio (por protocolo). Los detectados luego de la semana 52, podían continuar, pero con QP concomitante. No se reportaron casos de reactivación de la tuberculosis en todos los estudios.

Los datos del seguimiento de 5 años de los pacientes inscritos en la extensión a largo plazo de los ensayos clínicos de fase 3 UNCOVER-1 y UNCOVER-2 no mostraron casos de reactivación de la tuberculosis durante este período de extensión (35).

Anti IL-23

La IL-23 es una citocina que pertenece a la familia de la IL-12. En el análisis de los datos de seguridad de múltiples ensayos clínicos, no se han asociado efectos adversos infecciosos significativos con la inhibición selectiva de la IL-23, incluyendo la reactivación de tuberculosis latente.

Guselkumab

Es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 que se une selectivamente a la IL-23 a través de su subunidad p19.

Un análisis detallado de los datos de seguridad de un total de 1.721 pacientes aleatorizados en los estudios VOYAGE1 y VOYAGE2, se registraron 69 pacientes con ITBL. De estos, 60 recibieron tratamiento antituberculoso, y un grupo de nueve pacientes no siguieron el protocolo, (estos iniciaron tratamiento antituberculoso después de recibir el guselkumab) y ninguno desarrolló tuberculosis (36).

Risankizumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que inhibe selectivamente la subunidad p19 de la IL-23. Fue el último inhibidor de la IL-23p19 aprobado en el año 2019.

Un análisis de los datos de seguridad a largo plazo (58,6 meses) de 11 estudios que incluyó a 2673 pacientes que recibieron al menos una dosis de risankizumab con una exposición total de 5582,8 pacientes-año, no reportó casos de reactivación de TB (37).

En el ensayo clínico IMMhance, los pacientes con ITBL detectados por IGRA que recibían risankizumab podían no ser tratados con QP según el criterio de los investigadores. De los 31 pacientes con ITBL que no recibieron QP ninguno desarrolló reactivación durante el periodo de seguimiento de 55 semanas (38).

Anti IL 12-23

Ustekinumab

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano no selectivo tipo IgG1 que une la subunidad p40 compartida de la IL-12 y la IL-23, aprobado en el 2009 (39).

Se realizó un estudio de cohorte que incluyó 5 ensayos clínicos de pacientes que recibieron ustekinumab 45 o 90 mg subcutáneo o placebo para evaluar la seguridad de la profilaxis con isoniazida. Con ITBL el paciente debía realizar tratamiento con isoniazida durante un mes antes de iniciar el tratamiento sistémico para la psoriasis. Se siguieron durante un periodo de 28 semanas, a 3.177 pacientes tratados con ustekinumab, 167 de los cuales fueron tratados concomitantemente con H para la ITBL. Con estas medidas

no se observó reactivación de la ITBL y la H fue en general bien tolerada.

Las directrices establecidas tanto en EE.UU. como en Europa recomiendan el screening antes de iniciar cualquier tratamiento biológico de la psoriasis (40).

CONCLUSIÓN

Hay evidencia en la literatura de que las terapias sistémicas con efecto inmunosupresor y/o inmunomodulador que se utilizan para el control de la psoriasis en placa moderada-severa pueden reactivar la TB en un paciente con ITBL.

Es por esta razón que en diferentes países las guías recomiendan el *screening* de la ITBL mediante PPD y/o IGRA luego de descartar mediante clínica y radiología una probable TB activa. Cuando se realiza diagnóstico de ITBL, muchos autores recomiendan el tratamiento con QP durante un mes previo al inicio de tratamiento sistémico para la psoriasis.

Para las terapias biológicas con Anti-TNF- α , el riesgo de desarrollar TB activa en pacientes con ITBL está bien documentado.

Cuando el tratamiento de elección es el MTX, el uso de QP con isoniazida u otro antituberculoso, potencia el riesgo de hepatotoxicidad, y hay que realizarlo con una vigilancia estricta. Con los anti-TNF- α Mab, el riesgo de reactivación de la TB es elevado y no puede iniciarse sin un screening previo. Cuando las pruebas son positivas, hay que realizar la QP previa. Con otros anti-TNF- α no Mab, el riesgo de reactivación es menos frecuente, pero no hay evidencia clara que demuestre la seguridad de este fármaco sin QP cuando el *screening* es positivo.

Una nueva generación de terapias biológicas dirigidas a las interleuquinas se ha desarrollado en los últimos años. Estas terapias parecen ser más seguras que las terapias clásicas, y los anti-TNF- α respecto a la reactivación de TB en pacientes con screening positivo. Algunos estudios de farmacovigilancia que evalúan la seguridad han documentado casos de tratamiento sistémico con anti-interleuquinas en pacientes con screening positivo sin tratamiento QP y que no desarrollaron TB activa, incluso quienes continuaron con la terapia biológica.

La mayoría de estos estudios son en países desarrollados y extrapolar estos resultados a poblaciones que habitan zonas geográficas de alta endemicidad de TB debe hacerse con mucho cuidado.

En nuestro país todavía es indicación realizar a todos los pacientes el screening para ITBL y realizar QP en quienes las pruebas dieron positivo comenzando un mes antes de iniciar tratamiento sistémico para la psoriasis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin*. 1996;14:485–496.
2. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020 May 19;323(19):1945–1960.
3. Consenso Nacional de Psoriasis Guía de Tratamiento. Actualización Agosto 2020. Sociedad Argentina de Dermatología; año 1(1).
4. Houben RM, Dodd PJ. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med* 2016; 13:e1002152.
5. Enfermedades Infecciosas: Tuberculosis. Guía para el equipo de Salud. Ministerio de Salud de la Nación. República Argentina. 2014.)
6. Guía Práctica para el Diagnóstico y Tratamiento de las Personas con TB en el Primer Nivel de Atención. Sociedad Argentina de Dermatología. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. República Argentina. 2019.
7. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 1: prevention: tuberculosis preventive treatment. <https://www.who.int/publications/i/item/who-consolidated-guidelines-on-tuberculosis-module-1-prevention-tuberculosis-preventive-treatment> (Accessed on April 12, 2021).
8. Behr MA, Kaufmann E, Duffin J, et al. Latent Tuberculosis: Two Centuries of Confusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204:142.
9. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al; TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? ATBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009;33:956–973
10. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D, et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J*. 2009;33: 586–593.
11. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:761–776.
12. Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. Geneva: World Health Organization; 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25973515>. Accessed on April 01, 2015.
13. Grupo de Estudio de Contactos de la Unidad de Investigación Tuberculosis de Barcelona (UITB). Documento de consenso sobre el estudio de los contactos en los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:151.
14. Smith KC. Systemic therapy of psoriasis using methotrexate. *Skin Therapy Lett*. 2000;6:5.
15. Di Girolamo C, Pappone N, Melillo E, Rengo C, Giuliano F, Melillo G. Cavitory lung tuberculosis in a rheumatoid arthritis patient treated with low-dose methotrexate and steroid pulse therapy. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1136.
16. Smith JD, Knox JM. Psoriasis, methotrexate and tuberculosis. *Br J Dermatol*. 1971;84:590.
17. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:824.
18. Bogas M, Machado P, Mourao AF, Costa L, Santos MJ, Fonseca JE, et al. Methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: Management in clinical remission, common infection and tuberculosis. Results from a systematic literature review. *Clin Rheumatol*. 2010;29:629–35.
19. Lamb SR. Methotrexate and reactivation tuberculosis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:481.
20. Carrascosa JM, De La Cueva P, Ara M, Puig L, Bordas X, Carretero G, Ferrándiz L, Sánchez-Carazo J L, Daudén E, López-Estebarez JL, Vidal D, Herranz P, Jorquera E, Coto-Segura P, Ribera M. (2016). Metotrexato en psoriasis moderada-grave: Revisión de la literatura y recomendaciones de experto. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 107(3): 194-206.
21. Consenso Nacional de Psoriasis Guía de Tratamiento. Actualización Agosto 2020. Sociedad Argentina de Dermatología.
22. Colombo MD, Cassano N, Bellia G, et al. Cyclosporine regimens in plaque psoriasis: an overview with special emphasis on dose, duration, and old and new treatment approaches. *Scientific World Journal* 2013;2013:805705.
23. W. Mueller and B. Herrmann, "Cyclosporin A for psoriasis," *New England Journal of Medicine*, vol. 301, no. 10, p. 555, 1979.
24. Kindler V, Sappino AP, Grau GE, Piguet PF, Vassalli P. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell*. 1989;56:731–740).
25. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiebertman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098–1104).
26. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis*. 2010;69:522–528.
27. Souto A, Maneiro JR, Salgado E, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology* 2014;53:1872–1885.
28. Cantini F, Nannini C, Niccoli L et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev* 2015;14:503–509.
29. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis* 2018;9:5–21.
30. Van De Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K et al. Secukinumab longterm safety experience: a pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75: 83–98.e4.
31. Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2016;15:1413–1420.
32. Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther* 2019;21:111
33. Wu JJ, Merola JF, Feldman SR, Menter A, Lebwohl M. Treatment of psoriasis with secukinumab in challenging patient scenarios: a review of the available evidence. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020; 10: 351–364.
34. Puig L. The safety of ixekizumab in psoriasis drug therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2020; 19: 117–130)
35. Leonardi C, Reich K, Foley P et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 5 years in moderate-to-severe psoriasis: long-term results from the UNCOVER-1 and UNCOVER-2 phase-3 randomized controlled trials. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020; 10: 431–447.
36. Puig L, Tsai TF, Bhutani T et al. Safety in moderate-to-severe plaque psoriasis patients with latent tuberculosis treated with guselkumab and antituberculosis treatments concomitantly: results from pooled Phase 3 VOYAGE 1 & VOYAGE 2 trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: 1744–1749.
37. Gordon KB, Bachelez H, Blauvelt A et al. Pooled long-term safety analysis of risankizumab in patients with moderate to severe psoriasis. Presented at American Academy of Dermatology Annual Meeting. Denver, CO, USA; 2020).
38. Huang YW, Tsai TF. A drug safety evaluation of risankizumab for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2020; 19: 395–402.
39. The safety of ustekinumab treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis and latent tuberculosis infection T.-F. Tsai,1 V. Ho,2 *British Journal*).
40. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S. National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59:209–217.

Naturaleza: Informe de casos

Área: Dermatología

Enfermedad autoinmune: Penfigoide ampollar y psoriasis

Recibido 02/10/2023

Aceptado 02/12/2023

Penfigoide ampollar en un paciente con psoriasis de difícil manejo tratado con secukinumab

Bullous pemphigoid in a difficult-to-manage psoriasis patient treated with secukinumab

Mónica R. Di Millia, Rosana Veira,

Hospital General de Agudos
José María Ramos Mejía

Resumen

La asociación de psoriasis con diversas patologías autoinmunes es un hecho conocido, pero la proporción de las enfermedades ampollares autoinmunes en esta relación es baja. La evidencia epidemiológica indica que la incidencia de penfigoide ampollar en pacientes con psoriasis es mucho más alta que en individuos controles sin psoriasis. Describimos el caso de un varón de 70 años con psoriasis de larga evolución que presentó un penfigoide ampollar de difícil manejo que requirió el uso de anticuerpos antiinterleuquina 17 (secukinumab).

Palabras clave: penfigoide ampollar, psoriasis, secukinumab.

Abstract

The association of psoriasis with various autoimmune conditions is a well-known fact, but the proportion of autoimmune blistering diseases in this relationship is low. Epidemiological evidence indicates that the incidence of bullous pemphigoid in patients with psoriasis is much higher than in control individuals without psoriasis. We describe the case of a 70-year-old male with a long-standing history of psoriasis who presented with a challenging-to-manage bullous pemphigoid, which required the use of anti-interleukin 17 antibodies (secukinumab).

Key words: bullous pemphigoid, psoriasis, secukinumab.

Conflicto de intereses:
Las autoras han declarado no poseer
conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:
Dra. Mónica Di Millia
dramonicadimilia@gmail.com



CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 70 años con antecedente de psoriasis en placas desde los 18 años, insuficiencia renal crónica estadio III, diabetes tipo II, hipertensión arterial, dislipemia y ex tabaquista de 60 cigarrillos por día. Como medicación habitual tomaba losartán, hidroclorotiazida, atorvastatina, ezetimibe y linagliptina. Se encontraba en seguimiento en nuestro hospital desde el 2019 por psoriasis por lo que había realizado tratamiento con PUVA y metotrexato (MTX) y actualmente se encontraba en tratamiento con adalimumab.

Consultó en 2021 por lesiones muy pruriginosas distribuidas de forma generalizada en miembros superiores e inferiores, tórax, abdomen, plantas, orejas, y escroto caracterizadas por placas eritematosas sobre las que asentaban escasas ampollas tensas con contenido citrino, costras hemorrágicas y erosiones (Figura 1). También presentaba compromiso del cuero cabelludo a nivel de la implantación occipital con una placa eritematodescarnativa y compromiso ungueal con onicosis, pitting, surcos horizontales y manchas en aceite secundario a patología de base. Refería artralgiás en una articulación interfalángica izquierda de la mano y lumbalgia.

Como estudios complementarios se le solicitó serologías para HIV, hepatitis C y B y un laboratorio cuyos parámetros alterados fueron: creatinina: 2,03 y clearance de creatinina de 43 ml/hora; el resto sin alteraciones. Se realizó biopsia de una ampolla para estudio anatomopatológico (AP), de piel perilesional para estudio de inmunofluorescencia directa (IFD) y análisis de autoanticuerpos en sangre por ELISA. Se realizó interconsulta con el servicio de reumatología quienes descartaron artritis psoriásica.

En la AP con tinción con hematoxilina-eosina (HE) se observó una ampolla por clivaje subepidérmico asociada a necrosis aislada de queratinocitos en el techo de la misma vinculable a penfigoide. La IFD mostró depósito lineal de Ig G y C3 en zona de membrana basal. El ELISA infor-

mó anticuerpos AntiBP180 y BP230 positivos. Se arribó al diagnóstico de penfigoide ampollar (PA). Se indicó suspender adalimumab y se inició tratamiento con doxiciclina 100 mg/ día, meprednisona 20 mg /día, MTX 10 mg semanal y ácido fólico 5 mg semanal. La medicación fue ajustada al clearance de creatinina. Se indicó interconsulta con médico clínico solicitando interrupción de linagliptina, debido a posible desencadenante de PA, y le indicó insulino terapia. Debido a que continuaba con el prurito y las lesiones se inició micofenolato de mofetil. Si bien presentó mejoría del cuadro, el prurito y las lesiones tanto de psoriasis como de PA continuaban, por lo que se suspendió MTX y micofenolato de mofetil, se comenzó el descenso de meprednisona y se indicó secukinumab. Actualmente tras un año de seguimiento no ha presentado rebrotes y no tiene lesiones activas (Figura 2).

DISCUSIÓN

La asociación de psoriasis con enfermedades ampollares es conocida desde 1929 por Bloom y colaboradores, pero no fue hasta la década de los 70 cuando se empezó a caracterizar la naturaleza de las mismas. A partir de entonces, en la literatura existen varios reportes de casos de esta asociación, donde se muestra simultaneidad de psoriasis con PA, así como con penfigoide antilaminina y otras enfermedades ampollares (1,2).

Poco se sabe acerca de las diferencias demográficas, clínicas, inmunopatológicas, de manejo y pronóstico entre pacientes con PA aislada y con la coexistencia con psoriasis.

En varios estudios constatados en la literatura se encontró la asociación entre PA y psoriasis (3,4).

En nuestro paciente el intervalo entre la aparición de la psoriasis y el PA fue de más de 50 años. Este dato concuerda con la literatura consultada donde observaron un intervalo entre 21+/-17 años (5). En cuanto al promedio de edad para la psoriasis es de 45 años y para el PA de 65 años. La



Figura 1. Placas eritematosas sobre las que asientan erosiones y costras hemorrágicas en tronco y miembros. Además se observa ampolla tensa con contenido citrino en dorso de pie derecho.



Figura 2. Sin lesiones, luego de dos años de seguimiento en tratamiento con secukinumab.

edad de inicio de la psoriasis del paciente presentado fue a los 18 años y el PA a los 78 años. La frecuencia tiende a ser mayor en varones, mientras que el grupo etario con mayor incidencia está por arriba de los 60 años, lo que parece reflejar la distribución propia del PA como es el caso de nuestro paciente. Otro hallazgo fue que la forma clínica de psoriasis más prevalente fue en placas, coincidiendo también con el caso comentado. Prácticamente todos los pacientes presentaban psoriasis activa al momento de la aparición de la enfermedad ampollar. Se ha observado que las ampollas pueden aparecer tanto sobre la piel afectada como por fuera de ella como en nuestro caso. Los pacientes con PA y psoriasis coexistentes eran significativamente más jóvenes en el momento de la presentación que aquellos con PA aislada (3-7).

En cuanto a la patogenia de la psoriasis las citoquinas proinflamatorias, TNF α , interleuquina (IL) 23 e IL 17 cumplen un rol fundamental junto a la regulación positiva de los Th1 y Th17 y la disfunción de las células T reguladoras. Por otra parte, la psoriasis eritrodérmica presenta un aumento de la respuesta Th2. Este perfil de linfocito T está relacionado con la producción de anticuerpos en el PA. El mecanismo de desarrollo de enfermedades ampollares autoinmunes en pacientes con psoriasis aún no se ha dilucidado, pero se postulan diversas teorías. El viraje de Th1/Th17 a Th2 se debe a diferentes factores desencadenantes como la fototerapia, fármacos e infecciones.

La presencia de las dos patologías se atribuyó al llamado fenómeno de dispersión de epitopes (*epitope spreading*). La piel lesionada secundaria al proceso inflamatorio primario permite la exposición de antígenos recludos, dando secundariamente una enfermedad autoinmune.

Se observó la aparición de enfermedades autoinmunes durante el tratamiento con biológicos, como los inhibidores de TNF α , en patologías inflamatorias crónicas (psoriasis, artritis reumatoide, colitis ulcerativa, hidradenitis supurativa, etc.). En la mayoría de los pacientes resolvieron con la interrupción del biológico y los que reiniciaron el tratamiento a menudo recaían (8-11). Sin embargo se ha reportado paradójicamente el uso de anti TNF α en el tratamiento de PA y psoriasis (12).

Uno de los problemas derivados de la coexistencia de psoriasis con enfermedades ampollares autoinmunes concierne al tratamiento apropiado, siendo un desafío, en función de la indicación de corticoesteroides por vía oral para el control de las dermatosis ampollares y del potencial efecto desfavorable sobre la psoriasis.

Para aquellos pacientes con actividad de PA leve y gatillos claros, la discontinuidad de los agentes causales y el uso de los corticoides tópicos son el tratamiento más común.

Los corticoides sistémicos y el MTX representan opciones de tratamientos eficaz y seguro por lo que son los más am-

pliamente usados para los casos moderados a severos, pero las exacerbaciones son más frecuentes con la disminución de los inmunosupresores (13,14).

En nuestro paciente elegimos como tratamiento inicial MTX y meprednisona, con la intención de inducir una mejoría rápida. Además el uso de doxiciclina como antiinflamatorio. La azatioprina y ciclosporina A están descriptos pero de uso menos frecuente (12,15). Actualmente no se cuentan con ensayos clínicos ni guías para sustentar la terapéutica de ambas patologías en simultáneo.

Los anti IL 17 (secukinumab) para la psoriasis en la coexistencia con PA son aún controversiales por su reciente uso en esta última.

CONCLUSIÓN

La asociación de psoriasis y PA es poco común y aún se desconoce su etiopatogenia. Se debe sospechar PA en un paciente con psoriasis cuando presente prurito, aparición de ampollas o placas urticariformes sobre lesiones de psoriasis o en piel sana. El diagnóstico se confirma con estudio anatomopatológico, IFD y ELISA.

El PA es la enfermedad ampollar autoinmune más frecuentemente asociada con la psoriasis y los tratamientos podrían agravar el PA y viceversa por lo cual representa un desafío terapéutico. Se plantea la necesidad de una investigación exhaustiva para determinar un tratamiento específico y efectivo a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maronese CA, Cassano N, Genovese G, Foti C, Vena GA, et al. The Intriguing Links between Psoriasis and Bullous Pemphigoid. *J Clin Med*. 2022;12:328.
2. Ohata C, Ishii N, Koga H, Fukuda S, Tateishi C, et al. Coexistence of autoimmune bullous diseases (AIBDs) and psoriasis: A series of 145 cases. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2015;73:50–55.
3. Phan K., Goyal S., Murrell D.F. Association between bullous pemphigoid and psoriasis: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Australas. J. Dermatol*. 2019;60:23–28.
4. Kridin K., Bergman R. Association between bullous pemphigoid and psoriasis: A case-control study. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2017;77:370-72
5. Donnelly KM, Laura KF, Jessica AK. A Systematic Review of Concomitant Bullous Pemphigoid and Psoriasis. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (Internet)*. 2016;1:150-158.
6. López A, Rodríguez G, Rosales Blasio L. Coexistencia de psoriasis en placas y penfigoide ampolloso. *Med Cutan Iber Lat Am* 2003;31:195-198.
7. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol*. 2011;165:593-99.
8. Gibson FT, Amber KT. Autoimmune blistering diseases provoked during the treatment of chronic inflammatory disease with biologic agents: A systematic review. *Int. J. Dermatol*. 2020;59:520-524.
9. Suyaga M, Ishii M, Takashahi-Shishido N, Ichimura Y, Morimura S. case of bullous pemphigoid under treatment with adalimumab for hidradenitis suppurativa. *J. Dermatol* 2021;48:e163-e164.
10. Tirado-Sánchez A, Bonifaz A. Simultaneous Bullous Pemphigoid and Vitiligo Associated with Adalimumab Therapy in a Patient with Psoriasis Vulgaris. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11:229-231.
11. Husein -ElAhmed, Steinhoff M. bullous pemphigoid induced by biological drugs psoriasis: a systemic review. *J Dermatol Treat*. 2022;33:2886-2893.
12. Hsieh CY, Tsai TF. Management of Coexisting Bullous Pemphigoid and Psoriasis: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23:869-879.
13. Vargas P, Giacaman P, Fernández J, Morales C. Bullous pemphigoid associated with psoriasis: a good response to methotrexate. *Annals Bras Dermatol*. 2019;94:224-226.
14. Altavista CA, Suarez D Vega, Julián Y, Richard M P, Dumas L, et al. Paciente afectado de psoriasis, quien desarrolla una enfermedad ampollar intercurrente: a propósito de un caso. *Rev. Argent. Dermatol*. 2021;102:9-16.
15. Imanishi A, Tateishi C, Imanishi H, Sowa-Osako J, Koga H, et al. Pemphigoid with antibodies to laminin γ 1, BP180 and BP230, associated with psoriasis vulgaris: successful disease control with cyclosporin. *J Dermatol*. 2015;42:394-397.

AUTOINMUNIDAD