

Artículo de revisión

Psoriasis y su relación con el síndrome metabólico

Ángela Londoño^{a,*}, César González^b, Luis Castro^c y Lluís Puig^d

^a Servicio de Dermatología, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

^b Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia

^c Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia

^d Departamento de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de septiembre de 2013

Aceptado el 28 de enero de 2014

Palabras clave:

Psoriasis

Síndrome metabólico

Comorbilidades

RESUMEN

La psoriasis es una enfermedad crónica con un gran impacto en la calidad de vida de quienes la padecen.

En numerosos estudios se ha demostrado que, a pesar de contar con múltiples opciones terapéuticas, los pacientes con psoriasis no siempre reciben el tratamiento óptimo necesario para mejorar sus manifestaciones clínicas y prevenir el efecto que tienen las enfermedades concomitantes asociadas sobre su calidad de vida. Es considerable el uso insuficiente de tratamientos efectivos y es probable que existan vacíos en el conocimiento de la enfermedad que impiden tomar mejores decisiones en el manejo de la psoriasis.

El entendimiento de la psoriasis como una condición compleja y multifactorial tiene un gran impacto en la disminución de la morbimortalidad asociada y ofrece a los pacientes la oportunidad de recibir una atención integral, que abarque los fenómenos biológicos propios de la enfermedad, pero que pueden ser vistos en el contexto que implica la asociación con numerosas enfermedades que se traducen en un deterioro de la capacidad física y el desarrollo personal y, por ende, afectan el bienestar de los individuos con psoriasis.

Este artículo pretende explorar las implicaciones fisiopatológicas que explican las relaciones de causalidad entre la psoriasis y el síndrome metabólico y, de esta forma, argumentar con suficiente información la necesidad real que tienen los pacientes con psoriasis de ser contemplados dentro del espectro de una enfermedad sistémica y la oportunidad de que sean adecuadamente tratados por un grupo multidisciplinario que garantice el más completo abordaje diagnóstico y terapéutico.

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alonga77@gmail.com

Psoriasis and its relationship with the metabolic syndrome

ABSTRACT

Keywords:

Psoriasis
Metabolic syndrome
Comorbidities

Psoriasis is a chronic disease with a major impact on patient quality of life.

Despite there being multiple treatment options, numerous studies have shown that patients with psoriasis do not always receive the optimal treatment necessary to improve their clinical manifestations, and to prevent the associated comorbidities that impact on quality of life. The gaps in knowledge and the underuse of effective treatments prevent better decisions to be made in the management of psoriasis.

The understanding of psoriasis as a complex and multifactorial condition has a major impact on reducing associated morbidity and mortality, and offers patients the opportunity to receive comprehensive care that encompasses the biological phenomena characteristics of the disease, which can be observed in the context of the psoriasis, its association with multiple diseases, the deterioration in physical and personal abilities, thus affecting the well-being of the patient.

This article examines the physiopathogenic implications, explaining the causal relationships between psoriasis and the metabolic syndrome, and argues the real need for psoriasis patients to be considered within the spectrum of a systemic disease, and to have the opportunity to be properly treated by a multidisciplinary team to ensure the most comprehensive diagnostic and therapeutic approach.

© 2013 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.
All rights reserved.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad crónica con un gran impacto en la calidad de vida de quienes la padecen y tiene profundas implicaciones en todas las esferas del individuo, incluyendo aspectos físicos, emocionales, sociales, afectivos y económicos¹.

En numerosos estudios se ha demostrado que, a pesar de contar con múltiples opciones terapéuticas, los pacientes con psoriasis no siempre reciben el tratamiento óptimo necesario para mejorar sus manifestaciones clínicas y prevenir el efecto que tienen las enfermedades concomitantes asociadas sobre su calidad de vida¹. Es considerable el uso insuficiente de tratamientos efectivos y es probable que existan vacíos en el conocimiento de la enfermedad, que impiden tomar mejores decisiones en el manejo de la psoriasis.

El entendimiento de la psoriasis como una condición compleja y multifactorial tiene un gran impacto en la disminución de la morbilidad asociada y ofrece a los pacientes la oportunidad de recibir una atención integral que abarque los fenómenos biológicos propios de la enfermedad, pero que pueden ser vistos en el contexto que implica la asociación con numerosas enfermedades que se traducen en un deterioro de la capacidad física y el desarrollo personal y, por ende, afectan el bienestar de los individuos con psoriasis.

Metodología para la revisión

Para la realización de esta revisión, se llevó a cabo una búsqueda en PubMed de todas las publicaciones referentes al tema desde enero de 1985 hasta mayo de 2012, usando los términos Mesh "Psoriasis AND metabolic Syndrome" arrojando un total de 167 artículos, de los cuales se excluyeron

los que no tuvieran relación con el tema o no fueran de relevancia para esta revisión, para incluir al final un total de 70 artículos.

Generalidades

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria de la piel que afecta entre el 2 y el 3% de la población, con períodos de remisión y exacerbación que comprometen notoriamente la calidad de vida, con una morbilidad significativa similar a otras enfermedades como el cáncer o la hipertensión arterial, que conlleva una baja en el rendimiento laboral¹. Se ha estimado que, al igual que en otras enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide y el lupus eritomatoso sistémico, la psoriasis tiene asociado un incremento de otras afecciones como obesidad, hipertensión arterial sistémica, diabetes y dislipidemia²⁻⁵, todas componentes del síndrome metabólico⁶ (tabla 1), lo cual ha llevado a pensar que hay puntos en común en su etiología⁷.

Tabla 1 – Criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico

Los criterios más aceptados son los del National Education Program's Adult Treatment Panel III (ATP III), los cuales definen el síndrome metabólico como la presencia de, al menos, tres de las siguientes condiciones:

- Obesidad abdominal (circunferencia abdominal de >102 cm en hombres y de >88 cm en mujeres)
- Elevación de triglicéridos (>150 mg/dl) o bajo tratamiento
- Disminución del HDL (<40 mg/dl en hombres y <50 mg/dl en mujeres) o bajo tratamiento
- Elevación de la presión arterial (>130/85 mm Hg) o bajo tratamiento
- Elevación de la glucosa (>110 mg/dl) o bajo tratamiento

Se estima que la prevalencia del síndrome metabólico varía entre 15 y 20% en la población general⁸. En el caso de los pacientes con psoriasis, la prevalencia puede llegar a ser del 39%, con un riesgo que puede oscilar entre 1,8 veces en no hospitalizados (IC_{95%}: 1,12-3,21)⁹ y 5,3 veces en hospitalizados por la enfermedad^{10,11}; cuando se discrimina por sexo, se encuentra que el riesgo es mayor en las mujeres con una razón de momios (*odds ratio*, OR) de 2,80 (IC_{95%}: 1,12-6,96) mientras que en los hombres es de 1,08 (IC_{95%}: 0,45-2,58)¹⁰.

Gisondi et al.¹² demostraron que los pacientes con psoriasis moderada a grave tenían una alta prevalencia de síndrome metabólico, comparados con pacientes con otras enfermedades dermatológicas, controlando por edad y sexo (OR=1,65; IC_{95%}: 1,16-2,35), siendo más frecuentes la hipertrigliceridemia y la obesidad abdominal. Sommer, et al.¹³, encontraron cambios similares en 625 pacientes hospitalizados con psoriasis frente a 1.044 controles con melanoma, con base en los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y controlando por edad y sexo (OR=5,92; IC_{95%}: 2,78- 12,8).

Cuando se hace el análisis por criterios, es más frecuente encontrar tres de los cinco criterios (tabla 1), siendo el aumento de la obesidad abdominal y la hiperlipemia o dislipidemia (aumento de los triglicéridos y disminución de la HDL) los factores más importantes en el incremento de la prevalencia del síndrome metabólico en la psoriasis⁶. En general, la asociación con alguno de los criterios se ha estimado con un riesgo que oscila entre 1,7 y 2,0 veces.

Datos epidemiológicos

Dislipidemia

En diferentes estudios^{14,15} se ha demostrado el incremento de la prevalencia de este trastorno en los pacientes con psoriasis, con elevación de los triglicéridos, las lipoproteínas de baja densidad (*Low Density Lipoproteins*, LDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad (*Very Low Density Lipoproteins*, VLDL), y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (*High Density Lipoproteins*, HDL), con riesgos que pueden llegar a ser de 2,73 veces (IC_{95%}: 1,59-4,69), cuando se comparan con controles de otras patologías no cutáneas¹⁶.

Se han publicado otros estudios que sugieren que no existe una asociación clara^{17,18}; sin embargo, alertan ante la alta posibilidad que existe en los casos de psoriasis con, al menos un año de duración, de tener elevación de LDL y apolipoproteína A-1, y alteración de los niveles del colesterol y triglicéridos comparados con los controles normales.

Obesidad

Según la OMS, la obesidad afecta el 35% de la población¹⁹. En diferentes estudios se ha señalado la asociación entre psoriasis y obesidad^{11,12,15,17,20,21}, principalmente, en hombres entre los 35 y los 50 años²². En algunos se demuestra que la obesidad puede ser un factor de riesgo independiente para sufrir psoriasis^{3,23}, preceder su aparición²⁴, y la relación entre su

gravedad y el índice de masa corporal. Además, se ha reportado que, después de perder peso mediante cirugía bariátrica, algunos pacientes presentan remisión de la psoriasis²⁵, y que aquellas personas que pierden entre el 5 y el 10% del peso basal, presentan en con mayor frecuencia remisión con tratamientos como la ciclosporina²⁶.

Diabetes

Se ha podido determinar que los pacientes con psoriasis tienen incremento del riesgo de presentar diabetes, con un OR de 2,48 (IC_{95%}: 1.7-3.61)^{12,27} independiente de otros factores de riesgo como la obesidad y la dislipidemia¹⁷. En algunos estudios²⁸ se ha encontrado asociación entre la gravedad de la psoriasis y la presencia de marcadores de resistencia a la insulina.

Hipertensión

La asociación entre psoriasis e hipertensión arterial sistémica ha sido controversial, pues en los grandes estudios de población no se ha encontrado asociación cuando se controlan factores como la obesidad y el consumo de cigarrillo¹⁷.

En un estudio sueco se encontró una tasa alta de hipertensión arterial sistémica frente a otras enfermedades dermatológicas, con una relación entre lo observado y lo esperado (O/E) de 3,6 (p<0,001). Sommer obtuvo hallazgos similares con un OR de 3,3 (IC_{95%}: 2,4-4,4)²⁹.

Enfermedad cardiovascular

Son muchos los estudios en que se ha demostrado la asociación entre psoriasis y riesgo cardiovascular, como arteriosclerosis y trombosis; Ludwing et al.³⁰ encontraron que los pacientes con psoriasis grave tenían una prevalencia de enfermedad coronaria de 59%, comparada con una de 28% en los controles pareados por edad, sexo y similares factores de riesgo excepto el hecho de sufrir psoriasis (p<0,02); en general, se estima un OR de 1,77 (IC_{95%}: 1,07-2,93)¹². También, se ha podido determinar que el sufrir de psoriasis grave no tratada desde las etapas tempranas de la vida aumenta este riesgo, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular³¹. Es así como una persona de 30 años con psoriasis tiene un riesgo relativo de sufrir un infarto de 3,1 veces (IC_{95%}: 2,0-4,9) frente al riesgo de 1,6 de una persona de 60 años (IC_{95%}: 1,1-1,6).

Además del riesgo de arteriosclerosis, los pacientes con psoriasis tienen riesgo de otras complicaciones cardiovasculares, como arritmias cardíacas³², hipertrofia ventricular izquierda, difusión diastólica y enfermedad valvular³³.

En cuanto a la mortalidad, se ha podido demostrar como esta se incrementa en el 50% de los en casos cuando la psoriasis es grave, comparada con la del grupo control, y según el sexo, los hombres mueren 3,5 años más rápido o temprano y las mujeres 4,3 años, comparados con los pacientes que no padecen de psoriasis³⁴.

Fisiopatología

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria que se puede clasificar desde el tipo inmunológico como Th1, Th17 y Th22, de acuerdo al perfil de citocinas que se producen en la piel y que están asociadas a estas vías inmunológicas, entre las que se encuentran el interferón γ (INF- γ), el factor de necrosis tumoral α (FNT- α), la interleucina (IL) 17 y la IL-22³⁵. Se ha podido determinar cómo en la artritis psoriásica hay aumento en la expresión de los receptores tipo Toll 2 (TLR-2) en las células dendríticas inmaduras lo cual favorecería a una mayor expresión de citocinas del perfil Th1³⁶.

Por otra parte, en los pacientes con psoriasis, las células dendríticas mieloides producen grandes cantidades de IL-23, lo cual se relaciona estrechamente con la estimulación de la producción de linfocitos T; un subgrupo de estas células dendríticas, denominadas células FNT- α /óxido nítrico sintasa inducible (i-NOS) y encargadas de producir altos niveles de FNT- α , IL-20 y otras moléculas inflamatorias, son esenciales en lo que se ha denominado inmunidad innata y conducen todo el proceso inflamatorio en los queratinocitos³⁷. También se ha podido determinar la participación de este tipo de citocinas en otras enfermedades inflamatorias, como la obesidad, la diabetes, la arteriosclerosis y el riesgo de infarto.

Algunas citocinas, como el FNT- α y la IL-6, moléculas de adhesión, como la ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) y la E-selectina, y factores angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial (VEG-F), están elevados en la psoriasis, la obesidad y la enfermedad coronaria^{38,39}. Estas citocinas se han visto involucradas en procesos como la angiogénesis, señalización de la insulina, adipogénesis, metabolismo de lípidos y proliferación epidérmica⁴⁰ y, durante los períodos de enfermedad, son producidas por la piel, el tejido adiposo y el tejido cardiovascular (fig. 1).

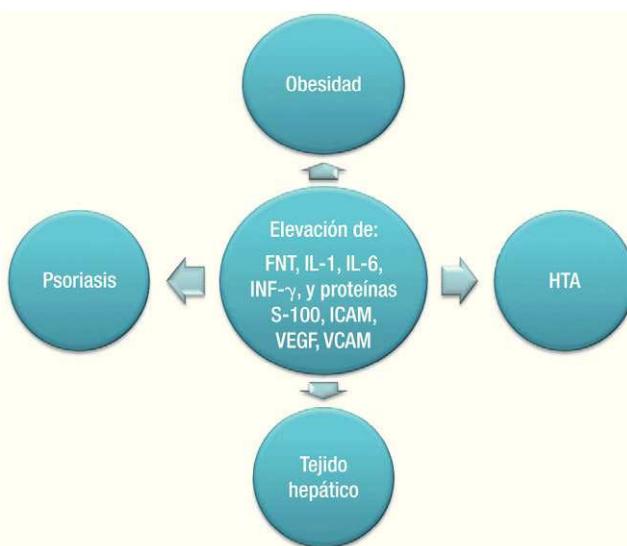


Figura 1 – Relación de la elevación de las citocinas proinflamatorias con las entidades del síndrome metabólico. HTA: hipertensión arterial sistémica.

Con respecto al VEG-F y su papel en la psoriasis, se ha descrito cómo sus receptores se expresan primariamente en las células endoteliales⁴¹ y su activación genera señales que promueven el crecimiento de estas células tanto en arterias, venas y linfáticos; además, aumenta su permeabilidad, lo que facilita la llegada de factores proinflamatorios a su sitio de acción. También se ha demostrado cómo sus receptores se expresan en queratinocitos, favoreciendo su proliferación y cambios en la homeostasis de la barrera epidérmica, con aumento del reclutamiento de leucocitos en la piel inflamada⁴².

Otro aspecto importante a tener en cuenta es la relación que existe entre los genes involucrados en la psoriasis y la predisposición a ciertas enfermedades del síndrome metabólico. Los loci PSORS 2, PSORS 3 y PSORS 4 se relacionan con la predisposición a síndrome metabólico en general, diabetes de tipo 2, hiperlipidemia familiar y enfermedad cardiovascular^{43,44}.

Papel de la obesidad en el proceso inflamatorio

En la última década, en varios estudios se ha demostrado que la obesidad puede producir un proceso inflamatorio crónico, haciendo parte del sistema de inmunidad innata con aumento en la producción de FNT- α , IL-6 y proteína C reactiva (PCR). Además, la obesidad tiene una relación directa con la elevación del índice de masa de corporal y el aumento de las citocinas involucradas en el desarrollo de la psoriasis^{45,46}; y como órgano endocrino activo con la producción de hormonas derivadas de los adipocitos, como las adipocinas, principalmente la leptina y la adiponectina⁴⁷, involucradas en la patogénesis de la resistencia a la insulina, la dislipidemia, la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria temprana^{48,49}.

La leptina es producida por los adipocitos y se encarga de regular la homeostasis energética, el control del apetito y la vía hipotalámica de la saciedad. La leptina se encuentra elevada en los obesos y disminuye con la pérdida de peso^{41,45}. Además, se encarga de regular positivamente la producción de moléculas de adhesión, como la ICAM-1 y las de adhesión endotelio-plaquetas, que en conjunto con otros factores, como las quimiocinas del tipo proteína 1 quimioatrayente del monocito, llevan a mayor migración y número de macrófagos en el tejido adiposo⁴³.

El receptor de la leptina se expresa en varias células, incluyendo adipocitos, células mononucleares periféricas, fibroblastos endoteliales y queratinocitos "estresados". Cuando la leptina se une a su receptor, induce la activación de la transducción de señales mediada por las cinasas Janus (Janus Kinase, JAK), activando la señal de transducción y el activador de transcripción 3, también involucrado en la patogénesis de la psoriasis⁵⁰.

La leptina protege a los linfocitos T de la apoptosis y modula su proliferación; también, aumenta la proliferación de linfocitos T vírgenes reduciendo la proliferación de los de memoria. Tiene un papel dual: activa los monocitos y los macrófagos productores potenciales de FNT- α , IL-6 e IL-9, y actúa influenciando directamente la diferenciación del fenotipo Th1; además, estimula la proliferación de queratinocitos y la angiogénesis⁴³.

Por todo lo anterior, la leptina se ha implicado en la patogénesis de enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario (Immune-Mediated Inflammatory Diseases,

IMID), como la diabetes de tipo 1, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal y la psoriasis⁵¹. A este respecto, se ha lanzado la hipótesis de que los altos niveles de leptina en los pacientes obesos pueden llevar a la gran producción de mediadores inflamatorios en los pacientes con psoriasis⁴¹, que empeoran el curso de la enfermedad y es por esto que se considera la hiperleptinemia como un factor de riesgo en psoriasis, independientemente del sexo y de otros factores de riesgo cardiovascular^{52,53}.

A diferencia de la leptina, la adiponectina se produce de manera inversa al índice de masa corporal. Además, promueve la sensibilización a la insulina, reduce la producción de FNT- α y la actividad fagocítica por parte de los macrófagos¹⁹, induce citocinas antiinflamatorias, como la IL-10, antagonistas del receptor de IL-1 en monocitos y macrófagos, e inhibe los niveles de IL-6. En las células endoteliales, la adiponectina disminuye la expresión de moléculas de adhesión, como la ICAM-1. Al parecer, todos estos efectos son mediados por la inhibición de NF- κ B⁴³.

Los niveles plasmáticos de adiponectina están disminuidos en la población con psoriasis, en comparación con la población control, y se considera que su secreción aberrante se puede considerar como factor pronóstico del riesgo cardiovascular⁴⁶.

Otras citocinas producidas directamente por los adipocitos son el FNT- α ⁴⁰, la IL-6 y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1). También, hay aumento en la concentración de IL-17 e IL-23, incremento independiente de la producción de la leptina, pero aún con una función poco clara⁴³.

Papel de las vías inflamatorias en la resistencia a la insulina o diabetes mellitus

La resistencia a la insulina es una condición en la cual las cantidades producidas de insulina son inadecuadas para una respuesta insulínica normal en tejidos como la grasa, el músculo y el hígado. En el tejido graso lleva a hidrólisis del sitio de almacenamiento de los triglicéridos, con elevación de los niveles séricos de los ácidos grasos libres. En el músculo disminuye la captación de glucosa y el almacenamiento de glucógeno local. En el tejido hepático conlleva la alteración en la síntesis de glucógeno y la supresión de glucosa hepática. A su vez, los elevados niveles de ácidos grasos libres disminuyen la concentración de glucosa en el músculo e incrementan su producción por parte del hígado, lo que finalmente se traduce en aumento de sus niveles séricos⁴³.

Las citocinas y las adiponectinas, como el FNT- α , la IL-6 y la leptina, son reconocidas como importantes reguladores de la sensibilidad a la insulina⁵⁴. El FNT- α participa en la resistencia a la insulina por diferentes vías, como la inhibición de la activación de la tirosina-cinasa del receptor de la insulina, la activación del receptor activado de la proliferación de peroxisomas (PPAR) δ , los cuales promueven la proliferación epidérmica y modulan el metabolismo de la glucosa y la adipogénesis; además, suprime la secreción de adiponectina de los adipocitos, molécula antiinflamatoria encargada de regular la sensibilidad a la insulina^{49,49}.

La IL-6 también está implicada en la resistencia a la insulina por vías que involucran las cinasas de proteínas y la acti-

vación de la fosfatasa de tirosina (alterando los procesos de fosforilación de los receptores) o por una actividad supresora del receptor de la insulina. La elevación de la IL-6 se ha asociado con riesgo de diabetes de tipo 2, independientemente de la obesidad o la resistencia a la insulina⁵⁵.

La leptina promueve la sensibilidad a la insulina mediante la activación de la cinasa de proteína de monofosfato de adenosina, disminuyendo la malonil-CoA intracelular y, a su vez, la lipogénesis, además de asociarse con el incremento de la β -monoxidación de ácidos grasos. La deficiencia de leptina contribuye de esta forma a la resistencia a la insulina⁴³.

La adiponectina no se expresa en pacientes obesos, con resistencia a la insulina, con diabetes de tipo 2 o con enfermedad coronaria. La adiponectina aumenta la sensibilidad de la insulina, activando a la cinasa de proteína de monofosfato de adenosina⁴³; también, actúa sobre la glucogénesis hepática al disminuir la expresión de dos enzimas fundamentales, como son la cinasa de proteína de carboxi-fosfoenolpiruvato y la glucosa-6-fosfatasa⁵⁶.

El proceso inflamatorio crónico de la psoriasis lleva al incremento del factor de crecimiento similar a la insulina II (Insulin-Like Growth Factor II, IGF-II), el cual se relaciona con la proliferación epitelial, la arteriosclerosis⁴⁹, producción de factores angiogénicos, la modulación de la masa grasa corporal y el metabolismo de los lípidos⁴³. Entre los factores angiogénicos con mayor aumento en la psoriasis, está el factor de crecimiento endotelial vascular (Vascular Endothelial Growth Factor, VEG-F), el cual promueve la neovascularización y la activación de células endoteliales, con aumento de su permeabilidad; su incremento en sangre se relaciona con la gravedad de la enfermedad. Este factor está aumentado en los estados hiperinsulinémicos, secretado principalmente por los adipocitos⁵⁷, y su aumento prolongado junto con otras moléculas de adhesión en la psoriasis llevan en forma directa la activación de las células endoteliales y su disfunción, lo que genera enfermedad cardiovascular⁴⁹. Es así como los estados hiperinsulinémicos promueven la propensión a la psoriasis o su exacerbación, al permitir un estado de angiogénesis necesario para el mantenimiento de la enfermedad⁵⁸.

Enfermedad cardiovascular

La inflamación también está implicada en el desarrollo de la arteriosclerosis; la infiltración temprana de la íntima por linfocitos T periféricos seguida por la infiltración de macrófagos, son eventos importantes en la patogénesis de la arteriosclerosis⁵⁹. La transmigración de linfocitos T está mediada por moléculas de adhesión, como la ICAM-1, en el endotelio vascular, y los macrófagos acumulan citocinas, como el FNT- α , y enzimas como las metaloproteinasas, que se encargan de degradar la matriz del tejido conjuntivo. El siguiente paso es la formación de tejido fibroso, caracterizada por la acumulación de células lipídicas necróticas y células de músculo liso, cubiertas por una capa fibrosa que, con el avance del proceso inflamatorio, se hace delgada e inestable, propensa a la ruptura con la trombosis que se evidenciará clínicamente como oclusión vascular⁶⁰.

Otro aspecto importante es la detección de secreción de fosfolipasa A2 del grupo IIA, reactante de fase aguda, en la íntima,

la adventicia y la media de la capa arteriosclerótica; esta se asocia con alteración en la composición de las lipoproteínas y aumenta el depósito de lípidos en las paredes aórticas⁴³.

La psoriasis y la arteriosclerosis tienen características histológicas similares, en las que participan los linfocitos T, macrófagos y monocitos. Hay extravasación de linfocitos T, con incremento de aquellos que expresan un patrón de citocinas Th1 y Th17; esta última se encuentra aumentada en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable y, en modelos animales, los hace propensos a la isquemia⁶¹.

La psoriasis crónica también tiene un papel en la vía metabólica por oxidación. La piel afectada produce radicales libres, especies reactivas de oxígeno (ROS), promoviendo el estrés por oxidación con disminución de los niveles de ácido fólico y aumento de homocisteína⁶², la cual le confiere un riesgo cardiovascular adicional.

Estado de hipercoagulabilidad

La psoriasis tiene un efecto potencial sobre las plaquetas y los factores de la coagulación.

En el caso de las plaquetas, hay pruebas de su activación en los pacientes con psoriasis, que contribuye al desarrollo de fenómenos trombóticos. Se ha encontrado elevación de los marcadores de activación plaquetaria, como β -tromboglobulina y factor plaquetario 4, en comparación con los controles, y disminución de los mismos después del tratamiento⁴³. Otro hallazgo interesante es la disminución del tiempo de regeneración plaquetaria después de la ingestión de aspirina en los pacientes con psoriasis y el aumento de la expresión de p-selectina por las plaquetas, la cual está directamente relacionada con la gravedad de la enfermedad. Por otro lado, la activación de las plaquetas tiene un papel importante en la patogénesis de la psoriasis, pues favorecen el paso de linfocitos a la microcirculación de la piel⁶³.

En el caso de los factores de la coagulación, citocinas como el FNT- α , la IL-1 y la IL-6, pueden inducir la síntesis de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y el amiloide sérico A por parte del hígado, e incremento de la expresión de moléculas de adhesión como la ICAM-1, necesarias para la migración de leucocitos de la circulación al tejido inflamado; a su vez, incrementan el inhibidor del activador del plaminógeno 1 y disminuyen el activador del plasminógeno tisular⁴³. Además, las adipocinas también interfieren con la trombosis al sintetizar trombospondina 1, la cual activa el factor transformador de crecimiento β (TGF- β) que regula la producción del inhibidor del activador del plasminógeno 1. Los niveles de este último aumentan en casos de obesidad y de síndrome metabólico, lo cual favorece la formación del trombo y, en asociación con las proteínas de fase aguda, llevan a efectos celulares proinflamatorios⁴³.

Hipertensión arterial sistémica

El tejido adiposo contiene todos los componentes del sistema renina-angiotensina y es el mayor productor extrahepático de

angiotensinógeno; por esta razón, hay aumento de sus niveles séricos en los pacientes obesos⁶⁴. El angiotensinógeno es el precursor de la angiotensina I que posteriormente pasa a angiotensina II, la cual tiene el principal rol en la regulación de la presión arterial. Esta promueve la retención de sal por el riñón, causa vasoconstricción, aumenta la liberación de catecolaminas por nervios y glándulas suprarrenales y estimula la proliferación de linfocitos T⁶⁵.

La angiotensina también tiene un papel en el proceso de la inflamación y la arteriosclerosis. La expresión de ARNm del angiotensinógeno se encuentra aumentada en la grasa visceral, lo cual puede explicar parcialmente la relación entre hipertensión sistémica y obesidad en el síndrome metabólico, y es por esto que la pérdida de peso lleva a la reducción de la presión arterial⁶⁶.

Se ha podido demostrar aumento en la actividad de la enzima convertidora de angiotensina y de renina en los pacientes con psoriasis⁶⁷ y, en cuanto a la inflamación, se ha visto que después de una infusión de angiotensina II los linfocitos T se activan para producir FNT- α y IFN- γ , y expresan receptores tisulares de atracción (*homing*). El bloqueo del FNT- α por el etanercept normaliza los valores de presión arterial en animales⁶⁸.

“Marcha” psoriásica

En la fisiopatología de la psoriasis, el incremento de la mortalidad cardiovascular parece ser una consecuencia de lo que se denomina “marcha psoriásica”: la psoriasis y sus factores desencadenantes, como el cigarrillo, y sus enfermedades concomitantes, incluyendo la obesidad como parte del síndrome metabólico, contribuyen a la inflamación sistémica del paciente. La inflamación sistémica, a su vez, causa insulinorresistencia, un estado de desequilibrio entre los efectos proaterógeno y antiaterógeno, en el cual la insulina promueve efectos proaterógenos. Este cambio ocasiona disfunción endotelial, que conduce a aterosclerosis y, eventualmente, a infarto de miocardio si las arterias coronarias están comprometidas⁶⁹ (fig. 2).

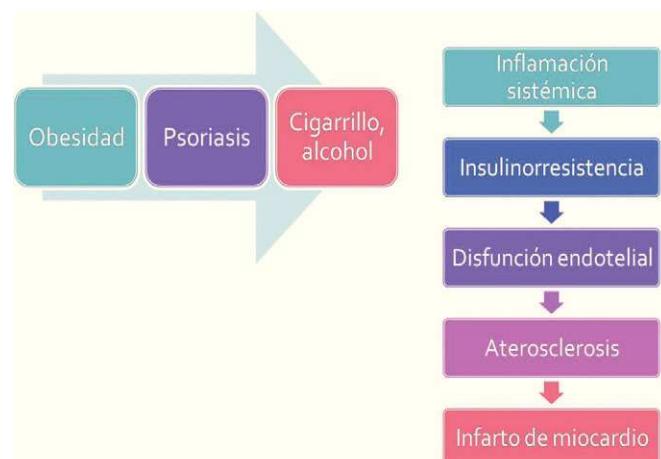


Figura 2 – Marcha psoriásica.

Conclusión

La psoriasis es el prototipo de enfermedad inflamatoria caracterizada por la activación de las vías Th1 y TH17, cuyas citocinas se encuentran elevadas en la piel y el suero, estas son críticas para el reclutamiento de linfocitos T en la piel y las articulaciones, además promueven la angiogénesis y la proliferación epidérmica. Al mismo tiempo, estas citocinas tienen efectos en diversos procesos, como la angiogénesis, la señalización de la insulina, la adipogénesis, el metabolismo de los lípidos y el tráfico de células del sistema inmunitario. Es por ello que todo el proceso inflamatorio en la psoriasis tiene un gran impacto en condiciones como obesidad, diabetes, trombosis y arteriosclerosis, las cuales, a su vez, pueden influenciar la patogénesis de la psoriasis al promover el estado proinflamatorio y aumentar la propensión al desarrollo de la enfermedad.

El reconocimiento de la psoriasis dentro del grupo de las enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente, ha logrado dimensionar el impacto de la enfermedad desde su componente sistémico y, por ende, ha permitido entender y valorar las implicaciones de morbilidad y mortalidad que afectan a los individuos con psoriasis. Esta nueva visión, en donde se considera a la enfermedad desde el punto de vista multiorgánico, ofrece al clínico la oportunidad de construir un enfoque diagnóstico y terapéutico que abarque no solo la disminución de las lesiones cutáneas, sino el control adecuado de los componentes metabólico, cardiovascular y articular de la enfermedad como un objetivo integral que efectivamente logre mejorar la capacidad física e incrementar el bienestar de los pacientes que la padecen.

La investigación en dermatología, en la búsqueda de mejores opciones terapéuticas para los pacientes con psoriasis, debe partir sobre el claro entendimiento de las vías inmuno-biológicas de la enfermedad, de tal forma que cada hallazgo y cada estrategia farmacológica involucren el control preciso de toda la cascada pro-inflamatoria. Cada medicamento debe ofrecer al paciente la oportunidad de modular la mayor parte de los procesos metabólicos involucrados y, por ende, la mejoría física debe ser el resultado de un adecuado control sistémico de la enfermedad.

El compromiso de la dermatología actual implica una oportunidad para interpretar las manifestaciones clínicas como una expresión de las enfermedades concomitantes que pueden cursar en nuestro paciente y exige la responsabilidad por parte del médico tratante de identificar, evaluar y medir el impacto de dichas comorbilidades e iniciar el tratamiento que corresponda. El dermatólogo es, en la mayoría de las veces, el primero en realizar el diagnóstico y, por lo tanto, debe ser quien coordine el manejo multidisciplinario que deben recibir estos pacientes⁷⁰.

Con base en la evidencia clínica, es claro que el alcance del dermatólogo y el éxito de sus decisiones solo podrán ser medidas en cuanto aplique los principios de integralidad de una enfermedad inmunológica dinámica y compleja.

Conflictos de intereses

EL Dr. Lluís Puig ha recibido honorarios en concepto de asesorías y/o conferencias de Abbvie, Boehringer, Janssen,

Merck-Serono, MSD, Novartis y Pfizer. Ha participado en ensayos clínicos patrocinados por Abbvie, Amgen, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer y VBL.

La Dra. Ángela Londoño ha participado como investigadora en protocolos para Laboratorios Abbot y Pfizer y ha trabajado como consultora y conferencista para los laboratorios Wyeth, Abbott, Pfizer, Janssen Cilag y Novartis.

El Dr. César González ha participado como investigador en protocolos para Laboratorios Abbott, Novartis y Pfizer y ha trabajado como consultor y conferencista para Laboratorios Wyeth, Laboratorios Shering Plough, Laboratorios Abbott, Laboratorios Pfizer, Laboratorios Merck, Laboratorios Janssen Cilag, Laboratorios Novartis y Laboratorios Quideca.

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses para la realización de esta revisión.

B I B L I O G R A F I A

1. Kaplan M. Cardiometabolic risk in psoriasis: Differential effects of biologic agents. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:1229-35.
2. Reynoso C, Martínez E, Balcázar BR, Bustos R, González M. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:8.
3. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med*. 2007;167:1670-5.
4. Dreher J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidaemia: A population-based study. *Acta Derm Venereol*. 2008;88:561-5.
5. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: A prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol*. 2009;145:379-82.
6. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR, Donato K, Eckel R, Franklin B, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National heart, Lung and Blood Institute scientific statement. *Cur Opin Cardiol*. 2006;21:1-6.
7. Kourosh A, Miner A, Menter A. Psoriasis as the marker of underlying systemic disease. *Skin Therapy Lett*. 2008;13:1-5.
8. Jon Love T, Qureshi A, Wood E, Gelfand J, Choi H. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol*. 2010; online December 2010: E1-E6.
9. Takahashi H, Takahashi I, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. The prevalence of metabolic syndrome in the Japanese psoriasis patients. *J Dermatol Sci*. 2010;57:143-4.
10. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radrake M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:147-51.
11. Nisa N, Qazi MA. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76:662-5.
12. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Piserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A hospital based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157:68-73.
13. Sommer D, Jenish S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006;298:321-8.

14. Akhyani M, Ehsani AH, Robati RM, Robati AM. The lipid profile in psoriasis: A controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:1330-2.
15. Solak N, Ozel I, Barut F, Yilmaz E. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:78454.
16. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol* 2008;216:152-5.
17. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:614-21.
18. Neumann AL, Shin DB, Wang X, Margolis D, Troxel A, Gelfand J. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Amer Acad Dermatol.* 2006;55:829-35.
19. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO; 2000.
20. Sterry W, Strober BE, Menter A, on behalf of the International Psoriasis Council. Obesity in psoriasis: The metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol.* 2007;157:649-55.
21. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen C, Callis K, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005;141:1527-34.
22. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, Zahger D, Shapiro J, Bonne D, et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Dermatol Venereol.* 2007;87:506-9.
23. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: Results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005;125:61-7.
24. Huerta C, Rivero E, Rodríguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol.* 2007;143:1559-65.
25. De Menezes Ettinger JE, Azaro E, de Souza CA, dos Santos Filho PV, Mello CA, Neves M, et al. Remission of psoriasis after open gastric bypass. *Obes Surg.* 2006;16:94-7.
26. Gisondi P, Del Giglio M, Di Francesco V, Zamboni M, Girolomoni G. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: A randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1242-7.
27. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: A prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol.* 2009;145:379-82.
28. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Badenhoop K, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol.* 2007;157:1249-51.
29. Sommer Dm, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Research.* 2006;298:321-8.
30. Ludwig RJ, Herzog C, Rostok A, Ochsendorf F, Zollner T, Thaci D, et al. Psoriasis: possible risk factor for development for coronary artery calcification. *Br J Dermatol.* 2007;156:271-6.
31. Gelfand JM, Neumann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *J Am Med Assoc.* 2006;296:1735-41.
32. Mastrolonardo M. Sympathetic nervous system dysfunction: A common pathway linking skin and heart morbidity? *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:352.
33. Markuszeski L, Bissinger A, Janusz I, Narbut J, Jedrzejowska AS, Zalewska A. Heart rate and arrhythmia in patients with psoriasis vulgaris. *Arch Med Res.* 2007;38:64-9.
34. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: Results from a population based study. *Arch Dermatol.* 2007;143:1493-9.
35. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1207-11.
36. Candia L, Márquez J, Hernández C, Zea AH, Espinoza LR. Toll-like receptor-2 expression is upregulated in antigen-presenting cells from patients with psoriatic arthritis: a pathogenic role for innate immunity? *J Rheumatol.* 2007;34:374-9.
37. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature.* 2007;445:866-73.
38. Griffiths CEM, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370:263-71.
39. O'Malley T, Ludlam CA, Riemermsa RA, Fox KAA. Early increase in levels of soluble inter-cellular adhesion molecule-1 (sICAM-1). Potential risk factor for the acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2001;22:1226-34.
40. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A. Cardiovascular diabetology in the core of a novel interleukins classification: The bad, the good and the aloof. *Cardiovasc Diabetol.* 2003;2:11.
41. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;9:669-76.
42. Man XY, Yang XH, Cai SQ, Yao YG, Zheng M. Immunolocalization and expression of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFRs) and neuropilins (NRPs) on keratinocytes in human epidermis. *Mol Med.* 2006;12:127-36.
43. Azfar R, Gelfand J. Psoriasis and metabolic disease: Epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20:416-22.
44. Shantsila E, Watson T, Lip GYH. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:741-52.
45. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HAM, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: Implications for therapy. *Med Hypotheses.* 2006;67:768-73.
46. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJG, Neumann HAM. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis.* 2007;190:1-9.
47. Davidovici B, Sattar N, Jorg P, Puig L, Emery P, Barker J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: Potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1785-96.
48. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:S64-73.
49. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: Skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:901-16.
50. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415-28.
51. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
52. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chu SY, Chen CK, Chang YT, et al. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol.* 2008;144:1571-5.
53. Gerdes S, Osadtschy S, Rostami-Yazdi M, Buhles N, Weichenthal M, Mrowietz U. Leptin, adiponectin, visfatin

- and retinol-binding protein-4 – mediators of comorbidities in patients with psoriasis? *Exp Dermatol.* 2012;21:43-7.
54. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115:1111-9.
 55. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Lowe GD. Adipokines and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care.* 2007;30:1200-5.
 56. Kadokawa T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev.* 2005;26:439-51.
 57. Cao Y. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. *J Clin Invest.* 2007;117:2362-8.
 58. Shantsila E, Watson T, Lip GY. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. *J Am Coll Cardio.* 2007;49:741-52.
 59. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med.* 2000;247:349-58.
 60. Ribatti D, Levi-Schaffer F, Kovánen PT. Inflammatory angiogenesis in atherogenesis – a double-edged sword. *Ann Med.* 2008;40:606-21.
 61. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2006;17:699-706.
 62. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinton PG, Girolomoni G. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006;155:1165-9.
 63. Gisondi P, Girolomoni G. Psoriasis and atherothrombotic diseases: Disease-specific and non-disease-specific risk factors. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35:313-24.
 64. Gorzelniak K, Engeli S, Janke J, Luft FC, Sharma AM. Hormonal regulation of the human adipose-tissue renin-angiotensin system: Relationship to obesity and hypertension. *J Hypertens.* 2002;20:965-73.
 65. Nataraj C, Oliverio MI, Mannon RB, Mannon PJ, Audoly LP, Amuchastegui CS, et al. Angiotensin II regulates cellular immune responses through a calcineurin-dependent pathway. *J Clin Invest.* 1999;104:1693-701.
 66. Moore LL, Visioni AJ, Qureshi MM, Bradlee ML, Ellison RC, D'Agostino R. Weight loss in overweight adults and the long-term risk of hypertension: The Framingham study. *Arch Intern Med.* 2005;165:1298-303.
 67. Ena P, Madeddu P, Glorioso N, Cerimele D, Rappelli A. High prevalence of cardiovascular diseases and enhanced activity of the rennin-angiotensin system in psoriatic patients. *Acta Cardiol.* 1985;40:199-205.
 68. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med.* 2007;204:2449-60.
 69. Boehncke W, Boehncke S, Schön M. Managing comorbid disease in patients with psoriasis. *BMJ.* 2010;340:5666.
 70. Shelling ML, Kirsner RS. Lack of appropriate screening for the metabolic syndrome in patients with psoriasis: risks under recognition and under treatment of important comorbidities: Comment on "Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis". *Arch Dermatol.* 2011;147:424-5.