

PSORIASIS Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME METABÓLICO

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 económicos.

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.

Dislipidemia.

En diferentes estudios 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 (LDL) y las lipoproteínas de muy baja densidad VLDL), y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), con riesgos que pueden llegar a ser de 2,73 veces (IC95%: 1,59–4,69), cuando se comparan con controles de otras patologías no cutáneas.

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 población. En diferentes estudios se ha señalado la asociación entre psoriasis y obesidad, principalmente, en hombres entre los 35 y los 50 años. En algunos se muestra que la obesidad puede ser un factor de riesgo independiente para sufrir psoriasis, preceder su aparición, 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 psoriasis, 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 ciclosporina.

Diabetes.

Se ha podido determinar que los pacientes con psoriasis tienen incremento del riesgo de presentar diabetes, con un OR de 2,48 (IC95%: 1.7-3.61), independiente de otros factores de riesgo como la obesidad y la dislipidemia. En algunos estudios 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 cigarrillo.

Enfermedad cardiovascular.

Son muchos los estudios en que se ha demostrado la asociación entre psoriasis y riesgo cardiovascular, como arteriosclerosis y trombosis. 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 cardiovascular. Es así como una persona de 30 años con psoriasis tiene un riesgo relativo de sufrir un infarto de 3,1 veces (IC95%: 2,0–4,9) frente al riesgo de 1,6 de una persona de 60 años (IC95%: 1,1–1,6).

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

En cuanto a la mortalidad, se ha podido demostrar como esta se incrementa en el 50% de los 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 psoriasis.

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-22. 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 Th1.

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 queratinocitos. 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. Estas citocinas se han visto involucradas en procesos como la angiogénesis, señalización de la insulina, adipogénesis, metabolismo de lípidos y proliferación epidérmica y, durante los periodos de enfermedad, son producidas por la piel, el tejido adiposo y el tejido cardiovascular.

Con respecto al VEG-F y su papel en la psoriasis, se ha descrito cómo sus receptores se expresan primariamente en las células endoteliales 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 inflamada.

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.

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 ; y como órgano endocrino activo con la producción de hormonas derivadas de los adipocitos, como las adipocinas, principalmente la leptina y la adiponectina , involucradas en la patogénesis de la resistencia a la insulina, la dislipidemia, la hipertensión arterial y la enfermedad coronaria temprana.

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. 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 adiposo.

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 psoriasis.

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 angiogénesis.

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 psoriasis. 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 psoriasis, 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.

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 macrófagos, 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 cardiovascular.

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 clara.

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 insulinémica 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 séricos.

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 insulina. 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.

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

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 insulina.

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 adenosina; 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-fosfatasa.

El proceso inflamatorio crónico de la psoriasis lleva al incremento del factor de crecimiento similar a la insulina II (IGF-II), el cual se relaciona con la proliferación epitelial, la arteriosclerosis, producción de factores angiogénicos, la modulación de la masa grasa corporal y el metabolismo de los lípidos. Entre los factores angiogénicos con mayor aumento en la psoriasis, está el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), 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 adipocitos, 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 cardiovascular. 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 enfermedad.

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 arteriosclerosis. La trans migración 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 vascular.

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 aórticas.

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 isquemia.

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 homocisteína, 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 tratamiento. 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 piel.

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 plasminógeno 1 y disminuyen el activador del plasminógeno tisular. Además, las adipocinas también interfieren con la trombosis al sintetizar trombospodina 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 proinflamatorios.

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 obesos. 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 arterial.

Se ha podido demostrar aumento en la actividad de la enzima convertidora de angiotensina y de renina en los pacientes con psoriasis 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).

“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 insulinoresistencia, 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 comprometidas.

BIBLIOGRAFÍA:

- Londoño, Á., González, C., Castro, L., & Puig, L. (2013). Psoriasis y su relación con el síndrome metabólico. *Revista Colombiana de Reumatología*, 20(4), 228–236. [https://doi.org/10.1016/s0121-8123\(13\)70137-3](https://doi.org/10.1016/s0121-8123(13)70137-3)