

## PSORIASIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: MECANISMOS INMUNOLÓGICOS Y MOLECULARES.

## PSORIASIS AND CARDIOVASCULAR DISEASE: IMMUNE AND MOLECULAR MECHANISMS.

Ríos Yuil, José Manuel\*; Yuil de Ríos, Emma<sup>†</sup>

\*Médico Residente de Dermatología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Caja de Seguro Social.  
Ciudad de Panamá, República de Panamá.

<sup>†</sup>Especialista en Dermatología en Policlínica San Fernando Norte y Policlínica Dr. Alejandro De La Guardia, Caja de Seguro Social. Delegada de Panamá ante el Colegio Iberoamericano de Dermatología. Ex-Presidenta de la Asociación Panameña de Dermatología.  
Ciudad de Panamá, República de Panamá.

Recibido: 10 de diciembre de 2010

Aceptado: 3 de marzo de 2012

Ríos Yuil JM, Yuil de Ríos E. Psoriasis y enfermedad cardiovascular: mecanismos inmunológicos y moleculares. Rev méd cient. 2011;24(1):33-41.

## Resumen.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica sistémica, que está asociada a un aumento en el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular y otras múltiples comorbilidades. En la psoriasis hay elevación de las concentraciones séricas de múltiples citocinas, tales como: factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferón gamma, interleucinas 6, 8, 12, 17, 18, entre otras. Las concentraciones elevadas de TNF- $\alpha$  favorecen el desarrollo de síndrome metabólico, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular. Esto ocurre porque el TNF- $\alpha$  genera resistencia a la insulina al interferir con la vía de señalización de la misma. La resistencia a la insulina contribuye a la patogénesis del síndrome metabólico al generar hiperglicemia e hiperinsulinemia compensatoria que favorecen el desarrollo de obesidad, esteatosis hepática, dislipidemia y enfermedad aterosclerótica.

**Palabras clave:** Psoriasis; TNF-alfa; Resistencia a la Insulina; Enfermedades Cardiovasculares.

## Abstract

Psoriasis is a chronic systemic inflammatory disease related to an increased risk of cardiovascular disease and many other comorbidities. Many cytokines are elevated in psoriasis such as: tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interferon gamma, interleukins 6, 8, 12, 17, 18, among others. An elevated concentration of TNF- $\alpha$  favors the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and cardiovascular disease. This occurs because TNF- $\alpha$  generates insulin resistance by interfering with its signal transduction pathway. Insulin resistance contributes to the pathogenesis of metabolic syndrome by generating hyperglycemia and compensatory hyperinsulinemia which favor the development of obesity, hepatic steatosis, dyslipidemia and atherosclerotic disease.

**Keywords:** Psoriasis; TNF-alpha; Insulin Resistance; Cardiovascular Diseases.

## INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta entre el 1 y 2 % de la población mundial.<sup>1</sup> Tiene dos picos de incidencia dependiendo de la edad de aparición. El primer pico está entre los 16-22 años y el segundo está entre los

57-60 años. Lo más probable es que los individuos que desarrollan psoriasis en el primer pico tengan una predisposición genética; mientras que los que la desarrollan en el segundo pico lo hagan de manera esporádica.<sup>2</sup> La psoriasis se caracteriza por la aparición de placas o pápulas eritemato-escamosas de bordes netos, de tamaño, número y forma



variables, cubiertas por escamas blancas o blanco-grisáceas. Las lesiones suelen tener una distribución bilateral y simétrica. Se localizan con mayor frecuencia en el cuero cabelludo, salientes óseas como codos y rodillas, región sacra y áreas de extensión de extremidades; aunque ocasionalmente afectan ombligo, palmas, plantas, genitales y pliegues de flexión (psoriasis invertida). También puede haber compromiso ungueal y de las articulaciones.<sup>3,4</sup>

El componente más visible de la psoriasis es la enfermedad cutánea; sin embargo, evidencias recientes sugieren que en realidad la psoriasis es una enfermedad sistémica. Las evidencias indican que padecer de psoriasis es un factor de riesgo independiente para desarrollar enfermedad cardiovascular.<sup>5</sup> Hace tres décadas, McDonald y Calabresi fueron los primeros en identificar un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular en los pacientes hospitalizados para el tratamiento de psoriasis grave.<sup>1</sup> Un estudio realizado con 753 pacientes con psoriasis de una clínica universitaria en los Estados Unidos, reveló que el 73 % de los pacientes tenían comorbilidades, siendo los diagnósticos más frecuentes la hipertensión, dislipidemia, diabetes y cardiopatía coronaria.<sup>1</sup> Un estudio en Alemania demostró que la asociación entre la psoriasis, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) es clara. El síndrome metabólico es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y su mecanismo generador fundamental es la insulinoresistencia. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), una citoquina que está asociada a psoriasis, induce insulinoresistencia por diversos mecanismos, por lo que podría ser una de las citocinas responsables del aumento del riesgo de padecer síndrome metabólico, DM-2 y enfermedad

cardiovascular que experimentan los pacientes con psoriasis.<sup>6</sup>

En la actualidad, el tratamiento de la mayoría de los pacientes con psoriasis va fundamentalmente dirigido a reducir las manifestaciones cutáneas de la enfermedad soslayando las manifestaciones sistémicas de la misma. Es por esto que el objetivo de esta revisión es investigar la información disponible sobre la psoriasis como una enfermedad inflamatoria sistémica y su relación con la enfermedad cardiovascular con el fin de promover un tratamiento más integral de la psoriasis.

#### LA PSORIASIS: COMORBILIDADES Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Las principales comorbilidades que se suelen asociar a la psoriasis se pueden agrupar de la siguiente forma:

- a. Enfermedades que se relacionan con el cuadro inflamatorio característico de la psoriasis: esteatosis hepática no alcohólica y el síndrome metabólico, que está asociado con DM-2 y resistencia a la insulina, dislipidemia aterogénica, hipertensión, obesidad abdominal y predisposición a la trombosis.<sup>1</sup>
- b. Enfermedades que se relacionan con la activación persistente de los linfocitos T en la piel: linfoma cutáneo de células T.<sup>1</sup>
- c. Enfermedades relacionadas con la alteración de la calidad de vida: ansiedad, depresión, tabaquismo, alcoholismo.<sup>1</sup>
- d. Enfermedades relacionadas con el tratamiento: hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, dislipidemia y cáncer cutáneo.<sup>1</sup>

Un estudio realizado con la base de datos de los seguros nacionales de salud de Alemania, reveló que ciertas enfermedades son más prevalentes en los pacientes con psoriasis que en la población

general. Para esto calcularon la razón de prevalencias entre ambos grupos (RP). Las principales comorbilidades asociadas a psoriasis fueron: artritis reumatoide (RP: 3,84), síndrome metabólico (RP: 2,86), enfermedad de Crohn (RP: 2,06), DM-2 (RP: 2,02), colitis ulcerosa (RP: 1,91), enfermedad cardíaca isquémica (RP: 1,87), hiperlipidemia (RP: 1,75), hipertensión arterial (RP: 1,73), obesidad (RP: 1,72), entre otras.<sup>7</sup>

Otro estudio realizado en el Departamento de Dermatología del Hospital del Sagrado Corazón de la Universidad Hallym de Anyang, Corea con 197 pacientes con psoriasis y 401 controles, reveló una prevalencia mayor de síndrome metabólico (17,8 % vs. 11,0 %,  $p = 0,021$ ), enfermedad cardiovascular (4,6 % vs. 1,7 %,  $p = 0,044$ ), hipertensión arterial (32,5 % vs. 13,7 %,  $p = 0,000$ ) e hiperlipidemia (22,3 % vs. 15,0 %,  $p = 0,025$ ) en los pacientes con psoriasis con respecto a los controles. Es por esto que una porción importante de los pacientes coreanos con psoriasis requiere de cambios en el estilo de vida y terapia medicamentosa para reducir su riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.<sup>8</sup>

En un estudio de Reino Unido con 127 mil pacientes con psoriasis se observó con mayor frecuencia DM-2, hipertensión, hiperlipidemia, obesidad y tabaquismo en los pacientes con psoriasis con respecto a la población general.<sup>1</sup> Se ha reportado que el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular es 50% mayor en pacientes hospitalizados por psoriasis comparado con las tasas esperadas.<sup>9</sup>

Un trabajo realizado en Italia, en pacientes con artritis psoriásica reveló que éstos tienen disfunción endotelial, un marcador temprano de aterosclerosis sub-clínica, y un mayor espesor intima-media en sus

carótidas.<sup>10</sup> Una investigación realizada en Turquía analizó la vulnerabilidad a la aterosclerosis de los pacientes con psoriasis y artritis psoriásica mediante la determinación de la velocidad de onda de pulso (VOP) carótido-femoral. La VOP es un indicador de las propiedades viscoelásticas de los vasos sanguíneos. En esta investigación, los valores de VOP, presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) fueron significativamente mayores en los pacientes con psoriasis con respecto a los controles (VOP = 10,7 m/s vs. 9,6 m/s,  $p = 0,036$ ; PAS = 127,6 mm Hg vs. 114,6 mm Hg,  $p < 0,001$ ; y PAD = 79,6 mm Hg vs. 71,7 mm Hg,  $p = 0,005$ ). Esto también ocurrió cuando se compararon los pacientes con artritis psoriásica con los controles ( $p = 0,014$ ,  $p = 0,031$  y  $p = 0,001$  respectivamente).<sup>11</sup> Además, la psoriasis ha sido identificada como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de calcificación de las arterias coronarias e infarto del miocardio, sobretudo en pacientes jóvenes con enfermedad severa.<sup>6</sup>

Un estudio de casos y controles realizado en Israel con 12 502 pacientes mayores de 20 años con psoriasis y 24 285 controles, reveló que la prevalencia de hipertensión arterial era significativamente mayor en los pacientes con psoriasis (38,8% vs. 29,1%,  $p < 0,001$ ). Esta asociación se mantuvo inclusive luego de controlar algunas variables como edad, sexo, hábito de fumar, obesidad, DM-2, uso de anti-inflamatorios no esteroideos y uso de inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2.<sup>12</sup>

La prevalencia de obesidad en pacientes con psoriasis fue aproximadamente el doble de la prevalencia en la población general (34 % vs. 18 %,  $p < 0,001$ ) según los datos del estudio de la iniciativa de psoriasis de Utah. Un estudio de casos y

controles con 560 pacientes con psoriasis de reciente diagnóstico y con 690 controles reveló que la prevalencia de psoriasis era aproximadamente el doble en individuos con índice de masa corporal (IMC) de 30 o más, en comparación con los individuos con IMC de menos de 26. Otro estudio realizado en mujeres suecas con psoriasis reveló una prevalencia mayor de obesidad en estas pacientes con respecto a la población general ( $p < 0,001$ ).<sup>13</sup>

La prevalencia de síndrome metabólico es mayor en pacientes con psoriasis que en la población general.<sup>6</sup> El síndrome metabólico o síndrome de insulinoresistencia es una constelación de alteraciones metabólicas que son factores de riesgo independientes de enfermedad cardiovascular. Entre estos factores están la dislipidemia aterogénica (aumento de ácidos grasos libres, triglicéridos elevados, bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad, altos niveles de lipoproteínas de baja densidad), obesidad central, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa (DM-2, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glicemia en ayunas) e hipertensión. Las alteraciones observadas en el síndrome metabólico pueden ser explicadas por la resistencia a la insulina que está presente en estos pacientes.<sup>14</sup>

#### LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE LA INSULINA

La insulina es una hormona peptídica, hidrosoluble, por lo que requiere de un receptor de membrana y una vía de transducción de señales para poder ejercer su efecto en la célula blanco. La insulina, a través de varias vías de señalización, ejerce múltiples acciones en las células blanco teniendo efectos sobre el metabolismo, crecimiento y diferenciación celular.<sup>15</sup>

La vía de señalización inicia cuando la insulina se une a las subunidades extracelulares alfa del receptor de insulina (RI) provocando la activación de su actividad tirosina cinasa intrínseca y llevando a la auto-fosforilación de sus subunidades beta. Los RI activados fosforilan una gran variedad de sustratos como: los sustratos del receptor de insulina (IRS 1-4), Gab-1, Cbl, APS, isoformas Shc y miembros de la familia de proteínas reguladoras de la señal (SIRP).<sup>15-16</sup> La mayoría de las respuestas a la insulina que se relacionan con el metabolismo de los carbohidratos son mediadas por IRS1 o IRS2. Las proteínas IRS no tienen actividad catalítica pero tienen múltiples dominios para interacción y motivos para fosforilación. Las proteínas IRS se caracterizan por la presencia de un dominio amino-terminal de homología a pleckstrin (PH) adyacente a un dominio de unión a fosfo-tirosina (PTB) y seguido por una cola carboxi-terminal de longitud variable que contiene múltiples sitios para la fosforilación de tirosinas y serinas. Los dominios PH y PTB son los que interactúan con el RI. Los motivos de la cola carboxi-terminal del IRS son fosforilados por el RI activado e interactúan con moléculas adaptadoras y enzimas.<sup>17</sup> La unión de los IRS a la subunidad reguladora de la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K) a través de los dominios tipo 2 de homología a Src (SH2) provoca la activación de la PI3K. La PI3K activada fosforila fosfolípidos de membrana y el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) en la posición 3', transformándolo en fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato (PIP3).<sup>16</sup> El PIP3 atrae serinas cinasas hacia la membrana plasmática. Entre ellas están las cinasas dependientes de fosfatidilinositol (PDK1 y PDK2) y por lo menos tres isoformas de la proteína cinasa B (PKB o Akt). Durante esta co-localización a nivel de la membrana plasmática, las PDK fosforilan y activan a la PKB.<sup>17</sup> También activan las proteínas

cinastas C  $\lambda$  y  $\zeta$  (PKC  $\lambda/\zeta$ ).<sup>16</sup> La PKB activada fosforila múltiples sustratos como el agonista de la muerte celular asociado a Bcl-2 o BAD por sus siglas en inglés, que es importante para la sobrevivencia celular; como la glucógeno sintasa cinasa 3 beta (GSK3 $\beta$ ) que es importante en la regulación del crecimiento y la síntesis de glucógeno; y como FOXO1 que controla la expresión génica.<sup>17</sup> La PKB también fosforila su sustrato de 160 kDa (AS160), que estimula la translocación mediada por insulina de GLUT-4 desde vesículas intracelulares hacia la membrana plasmática. Las PKC  $\lambda/\zeta$  también participan en la translocación de GLUT-4 dependiente de insulina.<sup>16</sup>

El RI también puede ser desfosforilado e inactivado por tirosinas fosfatasa (PTP) que son una familia de proteínas que ejerce efectos negativos sobre la acción de la insulina y el metabolismo de la glucosa. La fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN), una fosfatasa lipídica, también actúa como un modulador negativo sobre la vía de señalización de la insulina debido a que antagoniza la vía de la PI3K mediante la desfosforilación del PIP3 y su transformación en PIP2. Por esto, la acción fisiológica de la insulina es regulada por un balance entre fosforilaciones y desfosforilaciones.<sup>16</sup>

#### LA PSORIASIS, EL TNF- $\alpha$ Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La psoriasis es un desorden inflamatorio crónico sistémico inducido y mantenido por los linfocitos que infiltran la piel provocando una proliferación secundaria excesiva de los queratinocitos.<sup>18</sup> Sin embargo, los linfocitos por sí solos no pueden explicar toda la fisiopatología de la enfermedad; por lo que es más apropiado decir que la psoriasis es el

producto de una interacción anormal entre un trío de células: el queratinocito, la célula dendrítica y el linfocito T (LT). En esta interacción, cada célula del trío produce citocinas que mantienen activadas a las otras generando un círculo vicioso de activación sostenida.<sup>19,20</sup> Una gran cantidad de citocinas se encuentran elevadas en los pacientes con psoriasis. Un estudio turco realizado con 30 pacientes con psoriasis y 23 controles reveló que las concentraciones séricas de TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 e IL-18 son significativamente mayores en los pacientes con psoriasis activa que en los controles. Además, reveló que las concentraciones de IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-17 e IL-18 se relacionan con la severidad del cuadro cutáneo.<sup>21</sup>

Al igual que en la psoriasis, la obesidad es un estado inflamatorio de bajo grado en el que hay elevación de las concentraciones de TNF- $\alpha$  y de IL-6. En la obesidad, las concentraciones de TNF- $\alpha$ , IL-6 y proteína C reactiva (PCR) aumentan de acuerdo al aumento del IMC.<sup>22</sup> Esto podría explicar por qué la psoriasis aparece con más frecuencia en los pacientes obesos. El descenso de peso, al reducir las concentraciones de las citocinas proinflamatorias, reduce la severidad de la psoriasis. Se ha reportado la resolución de casos de psoriasis severa, inclusive sin medicamentos, luego de que los pacientes se han sometido a cirugía bariátrica.<sup>13</sup>

Como hemos mencionado, la psoriasis está asociada a aumento del riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular. La enfermedad aterosclerótica es el punto central para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. La aterosclerosis comparte aspectos patogénicos con la psoriasis debido a que la actividad inmunológica y las citocinas proinflamatorias juegan un papel prominente en ambas enfermedades. De hecho, en

ambas condiciones hay importante activación de la respuesta inmune de linfocitos T colaboradores tipo 1 (Th1) con producción de citocinas como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, entre otras.<sup>23</sup>

El TNF- $\alpha$  es una citocina proinflamatoria que está predominantemente elevada en pacientes con psoriasis, enfermedades reumáticas y obesos, estando todos en mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico, DM-2 y enfermedad cardiovascular que en la población general.<sup>24-25</sup> El TNF- $\alpha$  es un importante mediador de enfermedades cardiovasculares como el daño por isquemia-reperfusión, la falla cardíaca crónica y la aterosclerosis. Esta citocina altera la capacidad del endotelio de inducir vasodilatación (disfunción endotelial) porque aumenta el estrés oxidativo (generación de anión superóxido) y disminuye la liberación de óxido nítrico.<sup>26</sup> El TNF- $\alpha$  puede estimular la secreción del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno tisular (PAI-1) por el tejido adiposo. El PAI-1 es un inhibidor de la fibrinólisis que está asociado con el desarrollo de enfermedad cardiovascular y de síndrome metabólico. Las concentraciones elevadas de PAI-1 contribuyen al desarrollo de un estado protrombótico que puede promover la aterogénesis y el desarrollo de enfermedad cardiovascular.<sup>27</sup>

La evidencia más reciente señala que los estados inflamatorios crónicos también están asociados con un aumento en la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es un importante factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular. Diversos factores patogénicos han sido asociados con la resistencia a la insulina, entre los que destaca el TNF- $\alpha$ .<sup>24, 28</sup>

El TNF- $\alpha$  ejerce sus efectos al ligarse a uno de sus dos receptores (TNF-R) en la membrana plasmática:

el receptor 1 (TNF-R1) o el receptor 2 (TNF-R2). La mayoría de los efectos biológicos del TNF- $\alpha$  son mediados por el TNF-R1 que puede iniciar las vías de señalización que llevan a la activación del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), al inicio de las cascadas de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK) o a la muerte celular programada. La diversidad de vías de señalización que el receptor logra activar se consigue mediante el reclutamiento de distintas proteínas adaptadoras a su porción citoplásmica. La vía de señalización comienza cuando la proteína asociada al dominio de muerte del receptor 1 de TNF (TRADD), el factor 2 asociado al TNF-R (TRAF2) y la proteína 1 de interacción con el receptor (RIP1) son reclutados hacia el TNF-R para formar el complejo I. Este complejo I señala a través de la activación del NF- $\kappa$ B y a través de la activación de dos MAPK: la p38 y la cinasa del amino terminal de c-Jun (JNK). El complejo del NF- $\kappa$ B está compuesto por un heterodímero p65/p50 que está unido al inhibidor de  $\kappa$ B (I $\kappa$ B $\alpha$ ). La señalización para activar el NF- $\kappa$ B involucra la activación de la cinasa del inhibidor de  $\kappa$ B (IKK) que está formada por tres subunidades: dos catalíticas (IKK $\alpha$ , IKK $\beta$ ) y una reguladora (IKK $\gamma$  o NEMO). Una vez que IKK es activada, la subunidad IKK $\beta$  fosforila a I $\kappa$ B $\alpha$  provocando su ubiquitinación y subsecuente degradación por la vía del proteasoma. Esto permite que el complejo p65/p50 se transloque al núcleo donde activa la transcripción de los genes que responden al NF- $\kappa$ B. Además, como se ha mencionado antes, el TNF-R1 puede activar la cascada de las MAPK. En esta vía, el TNF-R1 activa a un miembro de la familia de las MAP3K que a su vez activa a las cinasas de MAPK (MKK), específicamente a MKK3/6 y a MKK4/7 (miembros de la familia MAP2K), que son las responsables de activar a p38 y a JNK respectivamente.<sup>29</sup>

La exposición de las células al TNF- $\alpha$  provoca que el TNF-R1 haga una fosforilación inhibitoria de los residuos de serina de los IRS-1 favoreciendo el desarrollo de resistencia a la insulina. De la misma forma, la activación de las vías de IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B y de JNK favorece el desarrollo de resistencia a la insulina.<sup>30</sup> Al igual que el TNF-R1 activado, la JNK-1 genera resistencia a la insulina mediante la fosforilación de un residuo de serina en el IRS-1.<sup>31</sup> El residuo de serina que es fosforilado (Ser<sup>307</sup> en el IRS-1 de ratas y Ser<sup>312</sup> en el IRS-1 humano) se encuentra muy cercano al dominio PTB del IRS-1. La fosforilación de este residuo de serina altera la función del dominio PTB del IRS-1 por lo que se rompe la interacción del IRS-1 con el dominio catalítico del RI.<sup>32</sup> De esta manera, se inhibe la estimulación mediada por insulina de la PI3K, de la PKB (Akt) y del sustrato 160 de la Akt (AS160). Al inhibir la activación de AS160, no se estimula la translocación del GLUT-4 a la membrana y se reduce la captación de glucosa. Así queda bloqueada la vía de señalización de la insulina, generando resistencia a la misma, en tejidos como el músculo esquelético.<sup>33-34</sup>

La resistencia a la insulina es el punto clave para el desarrollo de síndrome metabólico, DM-2 y enfermedad cardiovascular. La resistencia a la insulina contribuye a la patogénesis del síndrome metabólico al generar hiperglicemia e hiperinsulinemia compensatoria. Esto favorece el desarrollo de obesidad, de esteatosis hepática, de dislipidemia y de enfermedad aterosclerótica. Eventualmente, debido al agotamiento de las células  $\beta$  del páncreas, la hiperinsulinemia compensatoria no puede seguir manteniéndose, provocando que se instaure la DM-2.<sup>35</sup>

La psoriasis se asocia también con aumento de las concentraciones de homocisteína y con un perfil lipídico aterogénico, aumentando el riesgo de enfermedad cardiovascular.<sup>9</sup> Los niveles elevados de homocisteína en el plasma favorecen la aterosclerosis y la trombosis vascular por su efecto sobre la coagulación y las células endoteliales. En un estudio con 40 pacientes con psoriasis y 30 controles, se identificó una elevación de la homocisteína plasmática que se correlacionaba directamente con el Índice de severidad y área de la psoriasis. Éste índice es más conocido como PASI, de acuerdo a sus siglas en inglés.<sup>1</sup>

## CONCLUSIÓN

En la actualidad se sabe que la psoriasis es una enfermedad sistémica asociada a múltiples comorbilidades entre las que destaca la enfermedad cardiovascular. En la psoriasis se genera un estado inflamatorio crónico que favorece el desarrollo del síndrome metabólico y de la enfermedad aterosclerótica. Es por esta razón que los dermatólogos deben estar preparados para brindarles un tratamiento integral a los pacientes con psoriasis con la colaboración de otros especialistas. Dicho tratamiento debe involucrar el manejo del cuadro cutáneo, cambios en el estilo de vida, dieta y, de ser necesario, terapia sistémica dirigida a contrarrestar los eventos fisiopatológicos generadores de esta enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Puig-Sanz L. La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica?. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98: 396-402.
2. Ejaz A, Raza N, Iftikhar N, Iftikhar A, Farooq M. Presentation of early onset psoriasis in comparison with late onset psoriasis: a clinical

- study from Pakistan. *Ind J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 36-40.
3. García Pérez A. *Dermatología clínica*. quinta edición. Salamanca, España. Editorial Cervantes. 1997. p. 229, 238, 275-8, 280-1, 406, 541, 579.
  4. Mazzini M. *Dermatología clínica*. Segunda edición. Buenos Aires, Argentina. López Libreros Editores. 1985. p. 120, 152, 395, 497, 504, 506-7.
  5. Traub M, Marshall K. Psoriasis – Pathophysiology, conventional, and alternative approaches to treatment. *Altern Med Rev*. 2007; 12: 319-30.
  6. Kourosh AS, Miner A, Menter A. Psoriasis as the marker of underlying systemic disease. *Skin Therapy Lett*. 2008; 13: 1-5.
  7. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*. 2010; 90: 147-51.
  8. Choi WJ, Park EJ, Kwon IH, Kim KH, Kim KJ. Association between psoriasis and cardiovascular risk factors in Korean patients. *Ann Derm*. 2010; 22: 300-6.
  9. Kaplan M. Cardiometabolic risk in psoriasis: differential effects of biologic agents. *Vasc Health Risk Manag*. 2008; 4: 1229-35.
  10. Contessa C, Ramonda R, Lo Nigro A, Modesti V, Lorenzin M, Puato M, Zanon M, Balbi G, Doria A, Punzi L. Subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis: a case- control study. Preliminary data. *Reumatismo*. 2009; 61: 298-305.
  11. Soy M, Yildiz M, Sevki Uyanik M, Karaca N, Güfer G, Piskin S. Susceptibility to atherosclerosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis as determined by carotid-femoral (aortic) pulse-wave velocity measurement. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62: 96-9.
  12. Cohen AD, Weitzman D, Dreihier J. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *Acta Derm Venereol*. 2010; 90: 23-6.
  13. 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.
  14. Sidiropoulos P, Karvounaris S, Boumpas D. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology and clinical implications. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 207.
  15. Mukherjee S, Maitra A. Molecular & genetic factors contributing to insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Ind J Med Res*. 2010; 131: 743-60.
  16. Choi K, Kim YB. Molecular Mechanism of Insulin Resistance in Obesity and Type 2 Diabetes. *Korean J Intern Med*. 2010 Jun;25(2):119-29.
  17. Lee YH, White MF. Insulin receptor substrate proteins and diabetes. *Arch Pharm Res*. 2004; 27: 361-70.
  18. Schleyer V, Landthaler M, Szeimies RM. Novel pharmacological approaches in the treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19: 1-20.
  19. Nestle FO, Conrad C. The IL-12 family member p40 chain as a master switch and novel therapeutic target in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2004; 123: xiv-xv.
  20. Ríos JM. Nuevos conceptos en la fisiopatología de la psoriasis. *Revista Medica-CSS* 2009;35(1):50-56.
  21. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in Patients with Active Psoriasis and Correlation with Disease Severity. *Mediators Inflamm*. 2005; 5: 273-9.
  22. Duarte GV, Follador I, Cavaleiro CMA, Silva TS, Oliveira MFSP. Psoriasis and obesity: literature review and recommendations for management. *An Bras Dermatol*. 2010; 85: 355-60.
  23. Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *Int J Med Sci*. 2010; 7: 284-9.
  24. Rizvi AA. Inflammation markers as mediators of vasculo-endothelial dysfunction and atherosclerosis in the metabolic síndrome and type 2 diabetes. *Chin Med J*. 2007; 120: 1918-24.
  25. Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on

- insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64: 765-6.
26. Picchi A, Gao X, Belmadani S, Potter BJ, Focardi M, Chilian WM. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces endothelial dysfunction in the prediabetic metabolic syndrome. *Circ Res.* 2006; 99: 69-77.
  27. Plomgaard P, Keller P, Keller C, Pedersen BK. TNF- $\alpha$ , but not IL-6, stimulates plasminogen activator inhibitor expression in human subcutaneous adipose tissue. *J Appl Physiol.* 2005; 98: 2019-23.
  28. Gwozdziwiczová S, Lichnovská R, Ben Yahia R, Chlup R, Hrebicek J. TNF- $\alpha$  in the development of insulin resistance and other disorders in metabolic syndrome. *Biomed Papers.* 2005; 149: 109-17.
  29. Wullaert A, van Loo G, Heyninck K, Beyaert R. Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor- $\kappa$ B: effects on liver homeostasis and beyond. *Endocr Rev.* 2007; 28: 365-86.
  30. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med.* 2008; 14: 222-31.
  31. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med.* 2008;14: 741-51.
  32. Aguirre V, Werner ED, Giraud J, Lee YH, Shoelson SE, White MF. Phosphorylation of Ser<sup>307</sup> in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem.* 2002 Jan 11;277(2):1531-7.
  33. Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, Mittendorfer B, Zierath JR, Pedersen BK. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation. *Diabetes.* 2005 Oct; 54(10): 2939-45.
  34. Friedman JE, Kirwan JP, Jing M, Presley L, Catalano PM. Increased skeletal muscle tumor necrosis factor- $\alpha$  and impaired insulin signaling persist in obese women with gestational diabetes mellitus 1 year postpartum. *Diabetes.* 2008; 57: 606-13.
  35. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev.* 2007; 87: 507-20.