

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a man in a cap and robe, possibly a saint or scholar, holding a book. Above him is a crown with a cross. To the left and right are lions and castles. The Latin motto "ORBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COATEPEQUEMATELSENSIS INTERLETTERARUM" is inscribed around the border.

**ASOCIACIÓN ENTRE PSORIASIS Y DESARROLLO DEL SÍNDROME
METABÓLICO EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS**

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Andrea Lucía Sánchez Perdomo
Manuel Arturo Canchan Nolasco**

MÉDICO Y CIRUJANO

Guatemala, septiembre 2021



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021



El Infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que los estudiantes:

1. ANDREA LUCÍA SÁNCHEZ PERDOMO 201500758 3443533460101
2. MANUEL ARTURO CANCHAN NOLASCO 201500010 3181143640501

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**ASOCIACIÓN ENTRE PSORIASIS Y DESARROLLO DEL SÍNDROME
METABÓLICO EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS**

Trabajo asesorado por la Dra. Mariet Guisela Román Carrillo y revisado por la Dra. Andrea Sophie Cordón Pivaral, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veintisiete de septiembre del dos mil veintiuno


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohóm
Coordinadora





Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
DECANO



Vo.Bo.
Jorge Fernando Orellana Oliva PhD
Decano



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. ANDREA LUCÍA SÁNCHEZ PERDOMO 201500758 3443533460101
2. MANUEL ARTURO CANCHAN NOLASCO 201500010 3181143640501

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**ASOCIACIÓN ENTRE PSORIASIS Y DESARROLLO DEL SÍNDROME
METABÓLICO EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS**

El cual ha sido revisado y aprobado por el Dr. César Oswaldo García García, profesor de esta Coordinación y, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintisiete de septiembre del año dos mil veintiuno.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



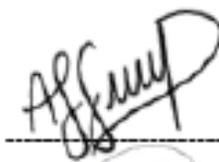
Guatemala, 27 de septiembre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. ANDREA LUCÍA SÁNCHEZ PERDOMO



2. MANUEL ARTURO CANCHAN NOLASCO



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**ASOCIACIÓN ENTRE PSORIASIS Y DESARROLLO DEL SÍNDROME
METABÓLICO EN PACIENTES MAYORES DE 18 AÑOS**

Del cual la asesora y revisora se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

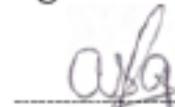
FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora: Dra. Mariet Guisela Román Carrillo



Mariet Guisela Román Carrillo
Msc. Medicina Interna
Col. 15316

Revisora: Dra. Andrea Sophie Cordón Pivaral



Dra. Andrea Sophie Cordón
Pediatra
Colegiada 16.941

Reg. de personal: 20200405

DEDICATORIAS

- A Dios
Sobre todas las cosas. Creador del conocimiento y la sabiduría; quien nos utiliza como sus instrumentos.
- A nuestros padres
Victor Manuel Sánchez Ávila, Mayra Lisseth Perdomo Portillo de Sánchez, Yuri Eduardo Canchan Estrada y Mayra Judith Nolasco Sandoval por su apoyo y amor incondicional en el cumplimiento de nuestras metas.
- A nuestros hermanos
Elías Sánchez, Elisa Sánchez, por su apoyo incondicional y ejemplo a seguir.
- A nuestros abuelos
Victor Manuel Sánchez Barrios, Yolanda Violeta Ávila de Sánchez, Cosme Perdomo Paiz (+), Marta Emilia Portillo Vda. de Perdomo, Arturo Nolasco (+), Alicia Sandoval, Manuel Canchan (+) y Amparo Estrada, por su amor y ejemplo a seguir.
- A nuestros tíos y primos
Por su apoyo y cariño.
- A nuestros sobrinos
Christian André Aguilar Sánchez, Ana Elisa Canchan Córdón y Emilio Marroquín Canchan.
- A nuestros amigos
Quienes supieron aconsejarnos y acompañarnos en este camino.

AGRADECIMIENTOS

A Dios	Por su omnipresencia en el cumplimiento de esta meta.
A nuestros padres	Por creer en nuestros sueños y alentarnos al cumplimiento de estos. Por su amor y acompañamiento incondicional. Por ser quienes aspiramos a ser.
A nuestros hermanos, abuelos, tíos, primos y sobrinos	Por su cariño infalible.
A nuestros amigos y compañeros	Por su amistad y alentarnos a brindar el máximo esfuerzo.
A nuestros catedráticos	Por ser parte de nuestro camino de formación profesional al compartir su conocimiento.
A nuestra asesora, Doctora Mariet Guisela Román Carrillo, y revisora, Doctora Andrea Sophie Cordón Pivaral	Por orientarnos y brindar su conocimiento científico en la realización de esta monografía.
A la Universidad San Carlos de Guatemala y la Facultad de Ciencias Médicas	Por abrirnos las puertas de esta renombrada casa de estudios, y permitirnos formarnos como médicos y cirujanos.

ÍNDICE

Prólogo	i
Introducción	ii
Objetivos	iv
Métodos y técnicas	v
Contenido Temático	
Capítulo 1: Psoriasis	1
Capítulo 2: Síndrome metabólico	14
Capítulo 3: Asociación entre psoriasis y el desarrollo de síndrome metabólico	25
Capítulo 4: Análisis	33
Conclusiones	38
Recomendaciones	41
Referencias bibliográficas	43
Anexos	53



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
REPOSITORIO

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

Los autores son los únicos responsables de la originalidad, validez científica de los conceptos y opiniones expresadas en el contenido del presente trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y los autores deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad San Carlos de Guatemala, y de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

La presente monografía es un trabajo de graduación para acceder al título de Médico y Cirujano en grado de licenciatura, por parte de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad San Carlos de Guatemala. Dentro de las dermatosis descritas hasta la actualidad, la Psoriasis es una de las principales enfermedades multifactoriales de la piel que afecta al paciente crónicamente. Esta se caracteriza por placas eritematoescamosas con bordes definidos localizadas principalmente en codos, rodillas, región sacra y piel cabelluda. Hoy en día, esta dermatosis se considera como una morbilidad sistémica, y desde hace más de dos décadas, los estudios la han relacionado con Síndrome Metabólico (SM) y riesgo de infarto al miocardio. Asimismo, la asociación de Psoriasis y el desarrollo de SM se abrevia en el término *Marcha psoriásica*, el cual describe la interrelación de las lesiones psoriásicas con el apareamiento de obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión arterial en el paciente. Los mecanismos fisiopatológicos de esta morbilidad dermatológica podrían explicar los riesgos cardiovasculares consecuentes.

Esta investigación describe la asociación que presenta el paciente diagnosticado con Psoriasis y el posterior desarrollo de SM. En esta monografía se incluye el planteamiento del problema, objetivos, método y técnica para el desarrollo de este, y cuatro capítulos que proponen responder a la pregunta de investigación. Los capítulos describen la prevalencia, factores de riesgo, mecanismos fisiopatológicos y presentaciones clínicas de Psoriasis en el primer capítulo, SM en el segundo capítulo, y la asociación entre Psoriasis y Síndrome Metabólico en el tercer capítulo. En el cuarto capítulo, se realiza un análisis de la información plasmada en los capítulos anteriores. Por último, se incluyen conclusiones, recomendaciones y se presentan las fuentes bibliográficas utilizadas. La principal limitación encontrada dentro de la monografía está dada por una alta heterogeneidad descrita en los estudios incluidos dentro de los metaanálisis y revisiones sistemáticas utilizados. Esta heterogeneidad reportada está causada por distintos diseños metodológicos, diferencias poblacionales, reporte de Odds ratio (OR) ajustados y no ajustados a covariables, y uso de distintos criterios para la evaluación de SM, según se concluyen en los estudios incluidos.

La asociación entre Psoriasis y SM es de importancia clínica, ya que su conocimiento previene el progreso de morbilidades cardiometabólicas si se le brinda un tratamiento integral al paciente. Por lo que se invita a médicos en formación, médicos generales y especialistas en el sistema tegumentario a la lectura de esta monografía.

INTRODUCCIÓN

La Psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, con una prevalencia a nivel mundial de 2-3%.¹ El SM, también conocido como Síndrome X, tiene una prevalencia de un cuarto de la población global, y hace referencia a la coexistencia de manifestaciones clínicas y de laboratorio que incrementan el riesgo cardiovascular, incluyendo: obesidad central, hipertensión arterial, resistencia a la insulina y dislipidemia.^{2,3}

Recientemente se ha acuñado el término *Psoriatic march* o *Marcha psoriásica*, el cual sugiere la asociación entre Psoriasis como una enfermedad inflamatoria sistémica, y el riesgo de desarrollo de morbilidades cardiometabólicas. Según se ha comprobado en diversos estudios observacionales, la asociación entre Psoriasis y SM es considerada interdependiente, debido a la convergencia de mecanismos fisiopatológicos causantes de un estado de inflamación crónica mediado por linfocitos T y citocinas, que causa resistencia a la insulina, disfunción endotelial y aterosclerosis. También se ven involucrados factores genéticos, estilos de vida no saludables y farmacoterapia utilizada para la Psoriasis. Sin embargo, aún no se conoce con exactitud la patogénesis que lleva a este fenómeno.^{1,4-6}

Según metaanálisis y revisiones sistemáticas, en los últimos 20 años se ha evidenciado que pacientes con lesiones psoriásicas presentan una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares, entre ellos el SM. A nivel mundial, se reporta una prevalencia de 31.4% y un rango de 14% a 40% de SM en pacientes con Psoriasis.⁷⁻⁹ Alrededor del mundo, también se evidencia una correlación positiva de ambas morbilidades con un Odds ratio (OR) de 2.14, en donde una mayor severidad de Psoriasis, según el Índice de severidad del área de Psoriasis (PASI) corresponde a mayor probabilidad de SM en el paciente.⁴ A nivel latinoamericano, un metaanálisis publicado en el 2017 con información de 3 países (México, Perú y Ecuador) desde 1980 a 2016, reporta un Odds ratio combinado (ORC) de 2.63 (IC 95%: 1.11-6.23) para la asociación entre Psoriasis y SM en esta población. Esto evidencia que la población latinoamericana con lesiones psoriásicas tiene un riesgo tres veces mayor de desarrollar SM a comparación de los pacientes en los grupos control.¹⁰

Por lo que, el presente trabajo de graduación pretende responder a la pregunta de investigación: ¿Cuál es la asociación entre Psoriasis y el desarrollo de Síndrome Metabólico en pacientes mayores de 18 años?, con el objetivo principal de describir la asociación entre ambas

patologías, así como también describir la prevalencia, factores de riesgo, mecanismos fisiopatológicos y características más frecuentes del SM en pacientes con Psoriasis.

Esta monografía es de tipo compilatorio con diseño descriptivo, la cual se realiza a través de búsqueda de publicaciones en línea y libros de texto, ambas en español e inglés, mediante el uso de descriptores sugeridos por plataformas de búsqueda, Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Encabezados de Materias Médicas, por sus siglas en inglés Medical Subject Headings (MeSH). Los términos de búsqueda utilizados en español fueron: “psoriasis”, “síndrome metabólico”, “resistencia a la insulina”, “obesidad”, “dislipidemia”, “hipertensión”, “comorbilidades”; en inglés fueron: "psoriasis", "metabolic syndrome", "insulin resistance", "obesity", "dyslipidemia", "hypertension", "comorbidities", en conjunto con los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT”. Los anteriores descriptores se emplearon en el catálogo en línea de la Biblioteca y Centro de Documentación “Dr. Julio De León Méndez”, las bases de datos Hinari, PubMed y UpToDate, y el motor de búsqueda Google Scholar. Se dio prioridad a las publicaciones de no más de cinco años que fueran revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, cohortes, y casos y controles, y que la población de estudio fueran pacientes diagnosticados con Psoriasis mayores de 18 años de ambos sexos con factores de riesgo y manifestaciones de SM. Posterior a ello, se procede a realizar una biblioteca electrónica con el gestor bibliográfico Mendeley y un resumen de cada una de las fuentes bibliográficas seleccionadas para el presente trabajo. Luego, se procede a recopilar y redactar la información en cuatro capítulos que permiten cumplir con los objetivos de investigación planteados. Los capítulos describen la prevalencia, factores de riesgo, mecanismos fisiopatológicos y presentaciones clínicas de Psoriasis en el primer capítulo, SM en el segundo capítulo, y la asociación entre Psoriasis y Síndrome Metabólico en el tercer capítulo. En el cuarto capítulo se realiza un análisis de la información plasmada en los capítulos anteriores. Por último, se presentan conclusiones y recomendaciones de acuerdo con la revisión bibliográfica realizada.

De modo que, la investigación de este tema es de importancia clínica, porque al describir la asociación ente Psoriasis y SM, se pretende reconocer la importancia de una evaluación periódica (antropometría y exámenes séricos) del paciente con placas psoriásicas para identificar alteraciones incluidas dentro del SM y así brindar un tratamiento oportuno a las mismas.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir la asociación entre Psoriasis y Síndrome Metabólico en pacientes mayores de 18 años.

Objetivos específicos:

1. Describir la prevalencia de Síndrome Metabólico en pacientes con Psoriasis.
2. Describir los factores de riesgo modificables y no modificables que aumentan el riesgo de Síndrome Metabólico en pacientes con Psoriasis.
3. Describir la fisiopatología de la asociación entre Psoriasis y Síndrome Metabólico.
4. Describir las características de Síndrome Metabólico más frecuentes en los pacientes con Psoriasis.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

La presente monografía es de tipo compilatorio con diseño descriptivo. La cual fue elaborada mediante la compilación, revisión, síntesis, interpretación y análisis de bibliografía científica publicada en los idiomas español e inglés. Como fuentes de información bibliográfica se utilizaron artículos e informes científicos, artículos de revistas científicas, bases de datos, entre otros. Para la recolección de referencias bibliográficas, se utilizó el catálogo en línea de la Biblioteca y Centro de Documentación “Dr. Julio De León Méndez”, así como también las bases de datos Hinari, PubMed y UpToDate, y el motor de búsqueda Google Scholar.

Para la búsqueda de referencias bibliográficas se utilizaron descriptores sugeridos por los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Encabezados de Materias Médicas, por sus siglas en inglés Medical Subject Headings (MeSH). La búsqueda de referencias bibliográficas se realizó mediante los descriptores en español: “psoriasis”, “síndrome metabólico”, “resistencia a la insulina”, “obesidad”, “dislipidemia”, “hipertensión”, “comorbilidades”; en inglés: "psoriasis", "metabolic syndrome", "insuline resistance", "obesity", "dyslipidemia", "hypertension", "comorbidities". Los DeCS y MeSH se relacionaron entre sí por medio de los operadores booleanos “AND” y “OR”, por otro lado, también se utilizó el conector lógico “NOT” para evitar resultados no relacionados con el tema, como se muestra en el Anexo 1.

En primer lugar, se realizó la búsqueda con los descriptores y conectores anteriormente mencionados, y términos clave, que incluyeron: “epidemiología”, “factores de riesgo”, “fisiopatología” y “manifestaciones clínicas”. Luego, se aplicaron los filtros de idioma, diseño de estudio y tiempo de publicación, en donde se dio prioridad a estudios de los últimos 5 años que incluyen poblaciones mayores a 18 años. Asimismo, se cuantificaron los resultados de publicaciones científicas que representan cada estudio: revisión sistemática de ensayos clínicos controlados, ensayos clínicos controlados, revisión sistemática de estudios de cohorte, estudio individual de cohortes de baja de calidad, revisión sistemática de casos y controles, estudios individuales de casos y controles, como se presenta en el Anexo 2. También se utilizaron libros de texto y atlas de dermatología, como se muestra en el Anexo 3.

Después de la búsqueda, se ingresaron y organizaron las fuentes bibliográficas en el gestor bibliográfico Mendeley, el cual se utilizó posteriormente para realizar las citas bibliográficas correspondientes.

Se realizó una lectura exhaustiva de las referencias bibliográficas seleccionadas y, posterior a ello, se redactaron resúmenes que recopilan la información y datos más relevantes de cada una de las fuentes bibliográficas. Seguidamente, se redactó el cuerpo del trabajo de la monografía aplicando normas de redacción y ortografía, aprobadas por la Real Academia Española (RAE). Por lo que se redactaron tres capítulos que concuerdan con el objetivo de investigación. Y por último, se redactó un capítulo que expone la interpretación y análisis de la información compilada anteriormente, seguido de conclusiones y recomendaciones sobre la asociación de las morbilidades en discusión.

CAPÍTULO 1. PSORIASIS

SUMARIO

- Definición
- Epidemiología
- Factores de riesgo
- Fisiopatología
- Presentación clínica

Se considera necesario realizar una descripción general sobre Psoriasis para el apropiado entendimiento de los factores relacionados con la asociación de Psoriasis y el desarrollo de Síndrome Metabólico (SM). La fisiopatología que causa el estado inflamatorio crónico en esta patología explica la relación entre la disfunción del sistema inmunitario y el desencadenamiento de morbilidades cardiometabólicas.

1.1. Definición

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), Psoriasis se define como una enfermedad crónica, no transmisible, dolorosa e incapacitante que afecta piel y uñas, y que está asociada a múltiples comorbilidades. Las lesiones dermatológicas pueden ser localizadas o generalizadas, suelen ser simétricas y con bordes delimitados, y están compuestas por placas eritematosas que usualmente presentan escamas blanquecinas o plateadas en su superficie. Las lesiones pueden ser desencadenados por factores intrínsecos y extrínsecos como: lesiones mecánicas en piel, quemaduras solares, infecciones, medicamentos sistémicos y estrés.¹

1.2. Epidemiología

La OMS reconoció en el 2014, por medio del Reporte Global en Psoriasis publicado en el 2016, que la Psoriasis es una seria enfermedad no transmisible. Esta ocurre a nivel global y afecta a hombres y mujeres de todos los grupos etarios, sin importar la etnia y el país de origen.¹ En el último estudio de epidemiología sobre Psoriasis, publicado en el 2020, se dice que 81% de países a nivel mundial no cuentan con información estadística de la patología.¹¹ Por lo que existe una importante brecha de falta de información epidemiológica sobre Psoriasis en Latinoamérica y Guatemala.^{11,12} Además, es importante mencionar que los datos epidemiológicos de esta morbilidad se ven afectados por: la historia natural de la enfermedad (periodos de remisión y

recaída), la diversidad de presentaciones clínicas y la severidad de esta, lo cual dificulta la identificación apropiada de individuos con Psoriasis.^{13,14} Sin embargo, se estima que el rango de prevalencia en adultos sea entre 0.09% a 11.43%, y la mayoría de los casos reportados se encuentran distribuidos en países con ingresos altos en regiones con poblaciones de mayor edad.^{1,11}

1.2.1. Incidencia

Es escasa la información sobre la incidencia de esta morbilidad. A pesar de ello, la mayoría de los estudios basan sus estadísticas en Europa y el norte de América. Un estimado de casos nuevos diagnosticados de la enfermedad varía de 31.4 por 100 000 persona-año a 521.1 por 100 000 persona-año en Rusia y Alemania respectivamente.¹¹ Se estima un aumento en la incidencia en países europeos, superando a las estadísticas de la población estadounidense. Sin embargo, en ambas poblaciones se evidencia una tendencia bimodal, en donde aumenta la incidencia de Psoriasis entre las edades de 30-39 años o 35-44 años, posteriormente se presenta un descenso en los casos y, estos vuelven a aumentar alrededor de los 60-69 años o 65-74 años. Por último, se presenta una disminución del diagnóstico de la enfermedad en los últimos años de vida.^{11,15}

Lo anterior se correlaciona con la clasificación del apareamiento de la placa característica de Psoriasis. El "Tipo I" es de comienzo temprano (menor a 40 años) y el "Tipo II" es de comienzo tardío (mayor a 40 años). Esto concuerda con el primer pico de la incidencia entre los 30-39 años, y el segundo pico alrededor de los 60-69 años.¹⁵

Ahora bien, en cuanto a la variación de la incidencia de Psoriasis por sexo, se reporta que el diagnóstico de esta patología en el sexo femenino ocurre con aproximadamente 10 años de antelación comparado con el sexo masculino. También se evidencia una persistencia en la tendencia bimodal; el comienzo de la enfermedad para las mujeres usualmente se presenta a los 18-29 años y 50-59 años o 60-69 años edad, en comparación con el diagnóstico en los hombres, el cual se realiza a partir de los 30-39 años y 60-69 años o 70-79 años.^{11,15}

1.2.2. Prevalencia

Según indican los últimos estudios, la prevalencia de Psoriasis a nivel mundial se ve afectada por un número de elementos, entre ellos se encuentran: la edad, el sexo, la geografía,

la etnicidad, y los factores genéticos y ambientales.^{1,11,15} Es importante mencionar que la variabilidad de la prevalencia evidenciada en la mayoría de las revisiones sistemáticas de los últimos 10 años se ve afectada por las diferentes metodologías utilizadas en los estudios poblacionales, en donde existen diferentes definiciones de casos de Psoriasis (autorreportado o diagnóstico médico general/especialista), técnica de recolección de datos (cuestionarios, examen clínico, combinación de ambos o bases de datos de registro) y tipos de prevalencia (prevalencia puntual, prevalencia-periodo o prevalencia-acumulada).¹⁶

Hasta el 2017, a nivel global, se estimaba que un total de 29.5 millones de adultos presentaban Psoriasis, lo que corresponde a una prevalencia acumulada del 0.59% de la población adulta en el mundo. Según la ubicación geográfica, la prevalencia cambia desde 0.11% en el este asiático a 1.58% en la región de Australasia, y 1.52% en Europa occidental. La prevalencia también varía en los países de Norteamérica con un alto ingreso económico de 1.50% a 1.10% en los países de Sudamérica con similar ingreso económico.¹¹ Una revisión sistemática publicada en el 2012, reporta que en la población africana (Egipto y Tanzania) y asiática (China, Sri Lanka y Taiwán), e indígenas latinoamericanos las tasas de prevalencia varían desde cero hasta estimaciones por debajo de 0.5%.¹⁴

También se evidencia la existencia de una pequeña relación entre la prevalencia y la latitud geográfica. Los países más cercanos al Ecuador presentan menores porcentajes de casos en comparación de los países más alejados de este (Europa y Australia).¹⁴ Los diferentes rangos de la totalidad de casos diagnosticados entre distintos grupos étnicos y poblaciones se deben a la variación de factores genéticos y no genéticos, y el rol que ejerce el ambiente sobre ellos.^{1,11,12,13,15,16}

En cuanto a la prevalencia según el sexo del paciente, en la mayoría de los estudios se concluye que no es estadísticamente significativo la diferencia entre hombres y mujeres, sin embargo, algunos estudios afirman que el porcentaje es mayor en hombres.^{1,11-15}

1.3. Factores de riesgo

La Psoriasis es una enfermedad que posee mecanismos fisiopatológicos complejos en donde interactúan el sistema inmune innato y adaptativo. Por lo que existe una serie de factores de riesgo que pueden desencadenar o exacerbar la morbilidad en personas con predisposición

genética a la misma. Estos factores de riesgo se pueden dividir en modificables y no modificables, los cuales pueden ser no genéticos y genéticos del sujeto, respectivamente. ^{17,18,19}

1.3.1. Factores de riesgo no modificables

1.3.1.1. Genética y epigenética

Es importante mencionar que los factores genéticos poseen un papel fundamental en la patogénesis de la Psoriasis. En estudios poblacionales se ha evidenciado una mayor incidencia de Psoriasis en pacientes con familiares de primer y segundo grado con el mismo diagnóstico, que en la población en general.²⁰ Un estudio realizado en Europa, reportó que existe un riesgo de desarrollar Psoriasis en un 40% si ambos padres están afectados por esta morbilidad, 14% si solo un progenitor es el perjudicado, y 6% si es un hermano el afectado.²¹

En la actualidad, existen más de 40 loci asociados con Psoriasis, en donde las alteraciones principales se encuentran en: la metilación de ADN, la modificación en histonas y el papel de micro ARN. (18,20) El *Locus susceptible a Psoriasis 1 (PSORS1)* del cromosoma 6p21 del complejo mayor de histocompatibilidad fue uno de los primeros genes descritos con la mayor asociación de susceptibilidad para la morbilidad.^{17,22} Las personas que poseen el alelo *antígeno leucocitario humano (HLA)-Cw6* dentro de *PSORS1*, son susceptibles a un comienzo temprano de la enfermedad en conjunto a una mayor probabilidad de gravedad y difícil tratamiento de esta.^{17,19-21} El porcentaje de pacientes que poseen HLA-Cw6 es de 10.5% a 77.2%, siendo este mayor en población blanca. Otra mutación genética relacionada con la patogénesis de Psoriasis es *Miembro de la familia del dominio de reclutamiento de caspasa 14 (CARD14)*. Este gen codifica una proteína de andamiaje para la activación del *factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB)*, el cual es un complejo proteico que controla la transcripción de ADN, funcionamiento celular y respuestas inmunitarias e inflamatorias.²²

1.3.2. Factores de riesgo modificables

Los factores de riesgo modificables son aquellos que no son propios del paciente, correspondientes a elementos ambientales, sanitarios y/o nutricionales.

1.3.2.1. Lesiones mecánicas en piel

Dentro de la fisiopatología de Psoriasis, se describe que las lesiones dermatológicas características de esta enfermedad aparecen luego de sufrir varios insultos en una región determinada de la piel.¹⁷ Estos insultos pueden estar causados por: rascado, perforaciones, tatuajes, quemaduras ocasionadas por el sol o irritantes químicos.²⁰ Al anterior mecanismo se le conoce como Fenómeno de Koebner, el cual sucede al existir un trauma que incluya la epidermis. Sin embargo, este fenómeno es dependiente del tipo, localización, profundidad y grado de la lesión.¹⁷

No se conoce con claridad la manera con la que se establece el Fenómeno de Koebner, pero los estudios explican que puede estar ocasionado por el *Factor de Crecimiento Nervioso (NGF)*, por sus siglas en inglés), el cual es un factor trófico que se expresa en el sistema nervioso y órganos periféricos como la piel. Luego de un trauma en una lesión psoriásica en desarrollo, ocurre una proliferación de queratinocitos y un aumento de la expresión de NGF en los queratinocitos, lo que causa tropismo de linfocitos T hacia la lesión. El *interferón alfa (IFN- α)* e *interferón beta (IFN- β)* también poseen un rol importante en el establecimiento de la reacción inflamatoria provocada por una lesión en el Fenómeno de Koebner.¹⁷

1.3.2.2. Contaminantes aéreos y exposición solar

Otro de los factores causantes de daño dermatológico es el aumento de la contaminación del aire y la exposición a radiación solar. Un estudio determinó que el cadmio es uno de los contaminantes aéreos asociados con el inicio de Psoriasis, ya que se considera que este elemento químico puede alterar la fisiología inmune en los individuos. Se evidenció que pacientes con presentaciones graves de esta morbilidad contaban con niveles séricos altos de cadmio en comparación con la población en general.¹⁷

La literatura describe a la fototerapia como una de las opciones de primera línea para el tratamiento de Psoriasis. Sin embargo, existe un subconjunto de pacientes con Psoriasis que presenta una forma fotosensible de la morbilidad la cual empeora con la exposición solar.¹⁷ Esto puede deberse al Fenómeno de Koebner o a la coexistencia de alguna dermatosis ocasionada por fotosensibilidad.¹⁸

1.3.2.3. Medicamentos y drogas

La Psoriasis relacionada con medicamentos se identifica cuando aparecen lesiones características de esta patología o se exacerbaban las ya existentes al administrar ciertos medicamentos en pacientes con o sin predisposición de Psoriasis. Sin embargo, reconocer esta situación resulta difícil, debido a la variabilidad existente del periodo de latencia entre el consumo del medicamento y el apareamiento de las lesiones psoriásicas. Los estudios mencionan que al suspender el medicamento las lesiones suelen desaparecer, no obstante, existen casos en los que la lesión persiste.^{17,18}

Entre los medicamentos considerados como factor de riesgo para esta patología, se incluyen: beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, litio, medicamentos antidepresivos, antivirales, medicamentos anti-paludismo (cloroquina e hidroxicloroquina), interferones, imiquimod, terbinafina, tetraciclina, antiinflamatorios no esteroideos y fibratos.^{17,18,22}

Entre los mecanismos por los que se puede explicar la inducción o exacerbación de Psoriasis por medicamentos es la afectación del axis *interleucina* (IL)-23/IL-17 y la estimulación de hiperproliferación de queratinocitos. Esta última, por medio de una disminución del mensajero intracelular *adenosina monofosfato cíclica* (AMP_c), el cual es responsable de la diferenciación celular y la inhibición de proliferación; esto es un ejemplo de la utilización de beta bloqueadores.¹⁷

En la actualidad, se cuenta con una gran variedad de medicamentos biológicos para el tratamiento de Psoriasis. Sin embargo, puede ocurrir reacciones paradójicas, en donde esta clase de medicamentos puede iniciar la enfermedad o causar el agravamiento de esta. Los inhibidores del *factor de necrosis tumoral alfa* (TNF- α), inhibidores de IL-23 e inhibidores de IL-17 han sido asociados a esta reacción, ya que se cree que puede llevar a un desequilibrio en la producción de citocinas con una sobreproducción de IFN- α y una alteración en el reclutamiento y migración de células T.^{17,22} El uso de corticoesteroides tópicos como monoterapia o terapia adyuvante en Psoriasis puede causar un fenómeno de reincidencia después de su discontinuación abrupta, y al ser administrados en dosis altas puede causar el apareamiento de una reacción pustulosa de Psoriasis luego de su suspensión.^{23,24}

1.3.2.4. Vacunas

En varios estudios se ha descrito la asociación entre inmunización y psoriasis, ya que se cree que se genera una respuesta inmune de linfocitos Th1 y Th17 que puede llevar al desencadenamiento o la exacerbación de Psoriasis. Las vacunas que reportan esa relación son: influenza, tuberculosis o *BCG (Bacilo de Calmette-Guerin)*, adenovirus, tétanos-difteria y neumocócica polisacárida. Sin embargo, la incidencia de este fenómeno es baja y se recomienda que los pacientes diagnosticados con Psoriasis sean vacunados.¹⁷

1.3.2.5. Infecciones

La infección que con mayor frecuencia se relaciona con Psoriasis es la causada por estreptococo.¹⁷ En la literatura se describe que posterior a una infección por *Streptococcus pyogenes*, que en el 66% de los casos se manifiesta como faringitis, pueden presentarse lesiones en piel características de Psoriasis, lo cual se denomina *Psoriasis Guttata*.^{17,21} La patogénesis de esta asociación está dada por el estado de inflamación que se produce por la infección, además de una reacción cruzada entre el antígeno de superficie estreptocócico M y los queratinocitos, lo que causa el apareamiento de la dermatosis.^{18,22} Otras formas de infecciones estreptocócicas que pueden también estar relacionadas con el inicio de Psoriasis son: vulvovaginitis e infección perianal. Pacientes con el alelo HLA-Cw6 son más vulnerables a padecer Psoriasis Guttata, y también pueden presentar un aumento en la severidad de las lesiones durante y posterior a la infección.²²

Otras etiologías consideradas en esta asociación son: *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Candida albicans*, *Malassezia*, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus del papiloma humano (VPH), retrovirus, entre otros.^{17,22}

1.3.2.6. Estilo de vida y hábitos

Revisiones sistemáticas han determinado asociación entre el consumo de cigarro y la aparición de Psoriasis, ya que es mayor la probabilidad de encontrar entre los pacientes con lesiones psoriásicas el antecedente de ser o haber sido fumador. En otros estudios se ha evidenciado correlación entre la cantidad y/o la duración del consumo de cigarrillos con la aparición de Psoriasis.^{17,22} El desarrollo de lesiones psoriásicas se puede explicar ya que fumar aumenta el estrés oxidativo, reduce el número de antioxidantes, y aumenta la disfunción endovascular y la viscosidad plasmática. La nicotina, por su parte, aumenta la secreción de citocinas como IL-12, IL-2, TNF e INF- α y el *factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF)*.¹⁸

En cuanto al consumo de alcohol y la ocurrencia de Psoriasis, estudios reportan que no hay suficiente evidencia que catalogue a esta sustancia como factor de riesgo. Sin embargo, se observó que el consumo de esta sustancia en pacientes con Psoriasis era mayor que la población en general. El alcohol puede aumentar la producción de citocinas proinflamatorias y promover la proliferación de linfocitos, lo que lleva a acrecentar la severidad de la morbilidad y reducir la eficacia del tratamiento de esta.^{17,18,22}

Por otro lado, se ha evidenciado que un desbalance en el microbioma intestinal ocasionado por la dieta del individuo puede causar un estado inflamatorio que se puede asociar con la patogénesis de Psoriasis.^{17,20,25} Por lo tanto, se ha considerado el uso de ácidos grasos poliinsaturados, ácido fólico, vitamina D y antioxidantes como coadyuvantes en el tratamiento de esta morbilidad debido a que se cree que reducen el estrés oxidativo y la producción de especies reactivas de oxígeno, los cuales tienen un rol importante en el proceso de inflamación.^{17,18}

1.3.2.7. Obesidad

Según revisiones sistemáticas y metaanálisis, la obesidad tiene una fuerte correlación con el inicio y la agudización de Psoriasis. También se ha evidenciado que pacientes con Psoriasis tienen una mayor prevalencia de obesidad, así como un mayor riesgo de esta. El índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia abdominal se han correlacionado positivamente con la aparición de Psoriasis en estudios realizados.^{17,18,22} Por lo tanto, se considera que la asociación entre obesidad y Psoriasis es bidireccional, ya que la obesidad predispone al desarrollo de Psoriasis y viceversa.²⁵

Los macrófagos son las células responsables del proceso inflamatorio en el tejido adiposo. Los macrófagos activados en el tejido graso estimulan a los adipocitos a secretar mediadores proinflamatorios como TNF- α , IL-6, *leptina* y *adiponectina*. En la obesidad se observa un aumento en el tejido adiposo, y por lo tanto una sobreexpresión de las adipocinas presentadas anteriormente, lo que causa la existencia de un estado inflamatorio de bajo grado a nivel sistémico que posiblemente contribuye a la patogénesis de Psoriasis. Se ha descrito que la pérdida de peso mejora la presentación clínica de Psoriasis y el manejo terapéutico de la misma.^{17,18,25}

1.3.2.8. Estrés psicológico

En la actualidad no se han recolectado suficientes datos que evidencien que un estado de estrés, ansiedad o emociones negativas en individuos originen o exacerben lesiones psoriásicas.¹⁷ Sin embargo, se ha descrito que el estrés psicológico puede generar cambios en la respuesta inmune y en la activación de linfocitos T.¹⁸ Esta asociación se ha estudiado de manera retrospectiva y prospectiva, en donde pacientes expuestos a estresores eran más vulnerables a entrar en un ciclo de prurito-rascado-prurito. Este ciclo, a su vez, puede aumentar la severidad de la patología y del prurito.^{17,18}

Por otro lado, la Psoriasis tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los individuos, lo que puede llevar al desarrollo de desórdenes mentales en alrededor del 10% al 62% de los pacientes.¹⁸

1.4. Fisiopatología

La Psoriasis se caracteriza por ser una dermatosis causada por una disfunción en la respuesta del sistema inmune innato y adaptativo causando el desarrollo y mantenimiento de un estado inflamatorio que manifiesta lesiones cutáneas.²⁶

La histología de la placa psoriásica evidencia acantosis o displasia epidérmica, infiltrado inflamatorio con células dendríticas, macrófagos, neutrófilos y linfocitos T, y neovascularización como consecuencia de la desregulación de la respuesta inmune en la piel.^{26,27}

El progreso de esta dermatosis está dado por un estado de hiperproliferación, el cual se caracteriza por un incremento cuantitativo de células madre epidérmicas y de células sintetizando ADN, ciclo celular acortado en los queratinocitos (36 horas versus 311 horas en la piel normal), y disminución de la duración del ciclo celular (4 días versus 27 días).^{28,29}

1.4.1. Células y citocinas en la placa de Psoriasis

La bibliografía describe que el comienzo de esta dermatosis puede estar causado por un trauma (Fenómeno de Koebner), infección o medicamentos en combinación de factores genéticos y ambientales.²⁶

La inflamación está liderada por una proliferación no controlada y una diferenciación disfuncional de queratinocitos. Una activación del sistema inmune innato, iniciada por señalización endógena y citocinas, coexiste con una perpetuación del estado inflamatorio en algunos pacientes, y reacciones autoinmunes generadas por células T en otros individuos. Algunas publicaciones denominan a la Psoriasis como una morbilidad con rasgos autoinmunes.^{26,30}

La principal manifestación clínica de la Psoriasis se encuentra en la capa más externa de la piel, la cual está compuesta por queratinocitos. Sin embargo, el desarrollo de la placa de Psoriasis es más complejo que la reacción inflamatoria epidérmica, ya que los queratinocitos interactúan con otros compuestos celulares del sistema inmunitario innato y adaptativo, y vasculares.^{26,30}

En el inicio de la enfermedad, las células dendríticas son las responsables de desencadenar los mecanismos inflamatorios, ya que son *células presentadoras de antígenos (CPA)*. En este caso, se ha propuesto que el reconocimiento de *péptidos antimicrobianos (AMPs)* tales como *LL37*, *β-defensinas* y *proteínas S100*, por CPA influyen en la patogénesis. Los AMPs son secretados por queratinocitos dañados, y principalmente a *LL37* se le ha atribuido un rol importante ya que es uno de los autoantígenos más estudiados en esta patología. *LL37* forma complejos con material genético de otras células lesionadas (ADN y/o ARN) y estimulan a *Receptores tipo Toll (TLR)* en las *células dendríticas plasmocitoides (CDp)*, lo que desencadena el desarrollo de la placa psoriásica. El reclutamiento de CDp y otras células inmunitarias en la dermis del paciente está determinado por la citocina *quemerina*. Los complejos *LL37-ADN* estimulan a las CDp por medio de TLR9, mientras que los complejos *LL37-ARN* estimulan CDp a través de TLR7 y *células dendríticas mieloides (CDm)* por medio de TLR8. Al activar las CDp, hay producción de interferones tipo I (IFN- α e IFN- β) y TNF- α , lo que promueve la maduración de CDm, y diferenciación y funcionamiento de linfocitos Th1 y Th17.^{26,27,31}

Las CDm activadas migran a nódulos linfáticos y secretan TNF- α , IL-23 e IL-12, las dos últimas controlan la diferenciación y proliferación de células Th1 y Th17. El mantenimiento del estado inflamatorio en la placa de Psoriasis está dado por la activación del sistema inmune adaptativo por medio de los subtipos de células T, Th1 y Th17, respectivamente. Los linfocitos Th17 producen citocinas que participan en la activación y proliferación de queratinocitos en la epidermis, principalmente IFN- γ , IL-17, IL-21 e IL-22. El ciclo de mantenimiento de la inflamación

está causado por la proliferación de queratinocitos estimulada por TNF- α , IL-17, IFN- γ y complejos LL37-ADN. Estas células participan activamente en la cascada inflamatoria produciendo citocinas (IL-1, IL-6 y TNF- α), IFN de tipo I, quimiocinas y AMPs.^{26,27,32}

Otras células inmunitarias que producen IL-17 e IL-22 y contribuyen en la fisiopatología son: neutrófilos, macrófagos, monocitos, mastocitos, melanocitos, células linfoides innatas y células T $\gamma\delta$.^{27,29}

Por último, este mecanismo fisiopatológico también se ve modulado por la señalización de distintos factores de crecimiento, tales como: *factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)*, *factor de crecimiento queratinocítico (KGF)*, *factor de crecimiento tipo insulínico- γ y 1 (IGF- γ e IGF-1)*, *factor de crecimiento de fibroblastos (FCF)*.^{29,31}

1.4.2. Axis IL-23/Th-17

Los estudios describen a la *vía inflamatoria TNF- α -IL-23-Th17* como responsable de las lesiones características en Psoriasis. Las células dendríticas y macrófagos presentes en la placa psoriásica producen IL-23, la cual promueven la proliferación de células Th17, que a su vez produce citocinas IL-17. Una de las familias de citocinas con mayor relevancia en la patología es la IL-17, la cual tiene seis miembros: *IL-17A* a *IL-17F*. Estas citocinas son importantes reguladores en la respuesta inflamatoria. En Psoriasis, las IL-17A e IL-17F son las que tienen mayor actividad al unirse a su receptor específico, el cual está compuesto por un complejo de subunidades *IL-17R* y la *proteína adaptadora ACT1*. La interacción entre ACT1 y el receptor IL-17 causa la activación de una serie de quinasas intracelulares, esto a su vez inicia la transcripción de citocinas proinflamatorias, quimiocinas (*CXCL1*, *CXCL2*, *CXCL8* y *CCL20*) y AMPs.^{26,27,33}

Las citocinas producidas por los linfocitos Th1 y Th2 actúa por medio de la *vía de señalización Janus-quinasas-transductores de la señal y activadores de la transcripción (JAK-STAT)*, mientras que las citocinas de Th17 son controladas por ACT1 y el factor de transcripción NF- κ B. La vía de señalización NF- κ B está regulada al alza en esta morbilidad y también está involucrada en la producción de IL-17 y TNF- α .^{26,27}

1.4.3. Factor de necrosis tumoral alfa

El TNF- α es otra de las citocinas responsables del mantenimiento de la reacción inflamatoria en Psoriasis, por lo que es importante describir sus múltiples funciones. El TNF- α potencia el efecto de IFN- γ , el cual activa la vía de señalización NF- κ B. Esta citocina también induce la expresión de las *moléculas de adhesión endoteliales (ICAM-1)* en las células residentes de la piel, lo que permite la adhesión y extravasación de leucocitos desde el sistema circulatorio. Por otro lado, también estimula la secreción de citocinas proinflamatorias por parte de los leucocitos, principalmente IL-6 e IL-1. Por último, el TNF- α en conjunto con IL-17 induce la expresión de IL-36 γ , la cual fomenta la producción de AMPs y quimiocinas que reclutan neutrófilos y linfocitos Th17, así como también modula la diferenciación y el proceso de cornificación de la epidermis.^{27,29}

1.5. Presentación clínica

La Psoriasis es una dermatosis de evolución crónica que aparece en forma de brotes, los cuales pueden ser autolimitados o graves; y excepcionalmente pondrá en riesgo la vida del paciente. Según la edad de aparición, se puede clasificar en tipo I, juvenil, y tipo II, del adulto.²⁹

Los individuos con Psoriasis pueden ser asintomáticos y con buen estado general, aunque también pueden referir prurito. En formas graves de la enfermedad puede manifestarse anorexia, náuseas y fiebre. Esta patología puede ser bilateral y con tendencia simétrica, la cual predomina en piel cabelluda, salientes óseas como codos y rodillas, región sacra y caras de extensión de extremidades. En algunos casos también se puede presentar en ombligo, palmas y plantas, genitales, mucosa bucal y pliegues de flexión. En algunas ocasiones las lesiones pueden ser únicas o extenderse en gran porcentaje de la superficie corporal. Cuando las placas psoriásicas desaparecen no dejan cicatriz, sin embargo, pueden ocasionar manchas hiper o hipopigmentadas.^{29,34}

1.5.1. Fenotipos

1.5.1.1. Psoriasis vulgar

La Psoriasis crónica en placas es el subtipo más común entre los diagnosticados con esta dermatosis, aproximadamente 90% de los pacientes. Este fenotipo de Psoriasis se caracteriza

por placas escamosas de bordes definidos con base eritematosa. La descamación es blanca, de aspecto yesoso o micácea, y puede cubrir la superficie de la lesión parcial o totalmente. Las lesiones son variables en forma, grosor y tamaño (1 a 10 centímetros de diámetro aproximadamente).^{28,29,34,35}

Las placas de Psoriasis pueden estar localizadas en el cuero cabelludo, codos, rodillas y surco glúteo. Las lesiones que se presentan en piel cabelluda suelen desarrollarse hasta el límite de implantación del cabello, en forma de “casco”. También pueden organizarse de forma aislada y usualmente no afectan el rostro del individuo.^{28,29}

1.5.1.2. Psoriasis Guttata

Este subtipo de Psoriasis predomina en la niñez luego de una infección faringoamigdalina, usualmente ocasionada por *Streptococcus beta-hemolítico*. Esta Psoriasis puede desaparecer sola en un periodo de tres a cuatro meses, y tiene el mejor pronóstico de las variantes de Psoriasis. Se caracteriza por lesiones en gotas pequeñas de 0.5 a 1.5 centímetros de diámetro en forma de erupción localizada en tronco y región proximal de extremidades.^{28,29,34,35}

Estudios han determinado que un tercio de los individuos diagnosticados con este subtipo desarrollan Psoriasis vulgar.³⁴

1.5.1.3. Psoriasis pustular

Estas lesiones están compuestas por pústulas estériles de coloración café-amarillenta. Pueden estar localizadas en las palmas de las manos y plantas de los pies, y suele estar asociada a queratodermia, lesiones psoriásicas ungueales y fisuras que incapacitan los movimientos del paciente.^{28,29,34}

Otra variante de esta dermatosis es la forma generalizada aguda de *von Zumbusch*, la cual está precedida por otro fenotipo clínico y puede ser precipitada por la suspensión de tratamiento esteroideo. Se manifiesta con fiebre y lesiones pustulares sobre una base eritematosa, y es de difícil manejo terapéutico. Es posible que el paciente presente complicaciones renales, hepáticas o respiratorias, e inclusive sepsis.^{28,29,34}

1.5.1.4. Psoriasis inversa

La Psoriasis inversa se presenta en sitios intertriginosos, y se caracterizan por ser placas brillantes de coloración rojiza y sin escamas. Estas lesiones pueden confundirse con lesiones fúngicas o bacterianas.^{28,29,34}

Los sitios más comunes de lesión son: región inguinal, perineal, genital, interglútea, axilar e inframamaria.^{28,35}

1.5.1.5. Psoriasis eritrodérmica

Este fenotipo se caracteriza por afectar más del 90% de la superficie del cuerpo del individuo, suele estar asociado a prurito intenso, fiebre de 39 a 40 °C y afectación del estado general. Presenta una aparición espontánea o activarse por sustancias tóxicas como creosota o glucocorticoides locales y sistémicos.^{29,34}

La Psoriasis eritrodérmica puede ser mortal, ya que puede llevar al paciente a presentar hipotermia, desórdenes hidroelectrolíticos, infección y falla cardíaca de gasto alto.^{28,34}

Ahora bien, habiendo ya descrito las generalidades de la Psoriasis, se procede a realizar una breve explicación sobre el SM. Esta descripción favorece el posterior análisis de la asociación entre Psoriasis y SM.

CAPÍTULO 2. SÍNDROME METABÓLICO

SUMARIO

- Definición
- Epidemiología

- Factores de riesgo
- Fisiopatología
- Presentación clínica

Se considera necesario realizar una descripción general sobre Síndrome Metabólico (SM) para el entendimiento apropiado de los factores relacionados con la asociación de Psoriasis y el desarrollo de SM. La adiposidad visceral se describe como el desencadenante primario de los mecanismos involucrados en el SM, en donde la inflamación crónica de bajo grado y el estrés oxidativo juegan un rol importante para el apareamiento de los elementos incluidos en este síndrome.

2.1. Definición

El término *Síndrome Metabólico* fue acuñado por primera vez en 1975, por Haller y Hanefeld.³ Sin embargo, fue nombrado y descrito oficialmente en 1988 por Gerald Reaven.³⁶ Históricamente, conocido en la literatura como *resistencia a la insulina*, *síndrome X* o *síndrome metabólico X*. Se trata de un estado fisiopatológico, asintomático caracterizado por resistencia a la insulina, obesidad abdominal, hipertensión arterial, hiperglicemia, dislipidemia y un riesgo aumentado de desarrollo de diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares.^{37,38,39}

El SM ha sido definido de forma ligeramente diferente por varias organizaciones, las cuales han propuesto su propio conjunto de criterios para definir esta entidad. Estas organizaciones incluyen a la OMS, la cual lo publica en 1999, la *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)* en 2005, la *International Diabetes Federation (IDF)* en 2006, entre otras entidades que han propuesto sus definiciones.³⁷ Estos y otros criterios se describen en el Anexo 4. A pesar de la variedad de criterios disponibles, existe un consenso general de que la combinación de tres o más de los siguientes componentes deben estar presentes: circunferencia abdominal elevada, triglicéridos elevados, colesterol HDL bajo, presión arterial elevada, y glicemia elevada en ayunas.⁴⁰

2.2. Epidemiología

2.2.1. Incidencia

La incidencia del SM es paralela a la incidencia de la obesidad y la diabetes tipo 2 (uno de los desenlaces del SM). De acuerdo con datos de 1988-2010 de la *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*, por sus siglas en inglés, el índice de masa corporal promedio en Estados Unidos aumentó en un 0.37% en hombres y mujeres, y la circunferencia abdominal aumentó en 0.37% en hombres y 0.27% en mujeres. De acuerdo con el *Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC)*, por sus siglas en inglés, en 2017, reportaron que alrededor del 12.2% de adultos estadounidenses tiene diabetes tipo 2. De ellos, un cuarto no sabía que la padecen. La incidencia de la diabetes tipo 2 aumenta con la edad, alcanzando un 25.2% de adultos mayores de 65 años. La prevalencia de prediabetes o SM es alrededor de tres veces mayor, por lo que alrededor de un tercio de los adultos padecen SM.³⁷

2.2.2. Prevalencia

El SM es tres veces más común que la diabetes, y se estima que la prevalencia global es de un cuarto de la población mundial. Es decir, más de un billón personas a nivel mundial lo padecen SM.^{3,37} Dada la variedad de criterios existentes para la definición del SM, se han realizado numerosos estudios para determinar de forma más precisa la prevalencia según países o regiones específicas, origen étnico, géneros y grupo de criterios diagnósticos.^{3,38}

Un análisis realizado enfocado en adultos jóvenes (18-30 años) a nivel mundial, el cual involucró una amplia muestra, demostró que la prevalencia en este grupo etario es de 5-7% en comparación con la prevalencia general mundial de alrededor del 25%. Además, todos los participantes del estudio presentaron al menos un componente del SM siendo el más común el colesterol HDL bajo.⁴⁰

En Europa, se estima una prevalencia de SM de 41% en hombres y 38% en mujeres con los criterios de IDF. Además, en España la prevalencia es del 17.9%, por criterios de OMS, y 23.5%, por NCEP ATP III.⁴¹

En la región Asia-Pacífico, la cual incluye Australia, China, India, Indonesia, Japón, Filipinas, Malasia, Corea del Sur, entre otros países se encontró una prevalencia de 11.9-37.1%. Además, se encontró que, en la mayoría de los países antes mencionados, alrededor de un quinto de la población adulta está afectada por el SM. Esto contrasta con la estimación de que un cuarto de la población mundial padece el síndrome.⁴² En la región del medio oriente, la cual incluye

países como Turquía, Arabia Saudita, Irán, Pakistán, Kuwait, Qatar, Emiratos Árabes Unidos y Yemen, la prevalencia combinada es de 25%.⁴³

En Estados Unidos, se estudió la prevalencia del SM por raza o etnia y sexo de 1988-2012. Se trata de uno de los estudios más grandes (con datos de más de 3 décadas) en utilizar los mismos criterios de SM a lo largo del tiempo, caracterizando la prevalencia, patrones, y distribución sociodemográfica entre adultos estadounidenses. La prevalencia promedio de 1988-1994 fue de 25.3%, disminuyendo a 25% de 1999-2006 y luego aumentó substancialmente de 2007-2012 a 34.2%. Entre los hombres, la prevalencia aumentó de 25.6% de 1988-1994 a 33.4% de 2007-2012. En las mujeres, la prevalencia aumentó de 25.0% a 34.9% en los períodos antes mencionados. El componente de SM con aumento más significativo durante el tiempo de estudio fue circunferencia abdominal elevada, seguida de colesterol HDL bajo. Se observó que para 2012, más de un tercio de todos los adultos estadounidenses cumplían criterios para SM, con mayor prevalencia en afroamericanos no hispanos, y adultos con bajo nivel socioeconómico. Se encontró que, sin importar el período temporal, el bajo nivel educativo y edad avanzada aumentan significativamente la probabilidad de presentar SM. Este aumento de prevalencia no se explica solamente por el aumento en la prevalencia de obesidad entre la población adulta estadounidense, sino que el SM presenta una prevalencia constante entre los no obesos (>16% en el tiempo de estudio).⁴⁴

En Latinoamérica, la prevalencia en estimada total es de 24.9%. En México, en adultos sanos es de 41%, variando entre 31% a 54% dependiendo de los criterios utilizados. La prevalencia es de 54% según IDF, 36% según NCEP ATP III, y 31% según los criterios de la OMS.⁸ En Brasil, a través de la Investigación Nacional en Salud y basado en los criterios de NCEP ATP III, se estimó que uno de cada tres brasileños presenta SM, siendo esta proporción mayor aún entre las mujeres, los individuos con menor escolaridad y también aquellos con edad más avanzada. El factor más prevalente fue la circunferencia abdominal elevada, marcador importante de obesidad abdominal y de deterioro metabólico, comúnmente utilizado en estudios poblacionales. Seguido de colesterol HDL bajo, un importante predictor de riesgo cardiovascular.⁴⁵

La prevalencia del SM aumenta rápidamente con la edad, sugiriendo que, en países con demografía con mayor longevidad, pueden esperarse aumentos en tendencias de prevalencia del

SM.⁴⁴ Para mejorar el entendimiento de la epidemiología del SM se sugirió redefinirlo para unificar criterios y adaptarlos de acuerdo con el género y poblaciones específicas.⁴⁶

2.3. Factores de riesgo

2.3.1. Factores de riesgo no modificables

2.3.1.1. Genética y epigenética

A pesar de existir algunos genes asociados a la obesidad y el SM, el crecimiento epidémico de la enfermedad en tan corto período convierte a la predisposición genética en un componente menor. Sin embargo, existen ocho polimorfismos nucleotídicos únicos asociados con dislipidemia en SM. Además, el *factor TCF7L2* está asociado a la mediación de la susceptibilidad hacia el desarrollo de diabetes y dislipidemia en SM. Otro ejemplo es el del gen *caveolin-1 (CAV-1)*, una variante asociada a resistencia a la insulina la cual está asociada a SM, especialmente en sujetos no obesos.⁴³

Sin embargo, la epigenética parece tener un mayor rol de promoción del SM. Esta se refiere a cómo la activación o inactivación de genes influye en la expresión de estos, sin cambiar directamente la secuencia de ADN. Incluye procesos como metilación, modificación de histonas y otros. La metilación de ADN es un área floreciente de investigación ya que se ha encontrado una asociación inversa entre los niveles de metilación y el empeoramiento del SM. Esto influye en procesos como adipogénesis, metabolismo de lípidos e inflamación.⁴⁸ Por otro lado, la obesidad de los padres puede causar cambios epigenéticos en el espermatozoide y óvulo o más comúnmente en el ambiente intrauterino. Estudios epidemiológicos, han demostrado una fuerte asociación entre la nutrición intrauterina, patrones de nutrición posnatal, crecimiento y SM en adultos.³⁷

2.3.1.2. Sexo

Múltiples estudios experimentales han propuesto la hipótesis que los cambios hormonales relacionados con la menopausia afectan la prevalencia de SM en mujeres. La probabilidad de que una mujer desarrolle SM aumenta luego de la menopausia. La predominancia de testosterona

relacionada con la menopausia causa un aumento del tejido adiposo abdominal, y esto ocasiona aumento de la concentración de ácidos grasos libres, aumento de la actividad lipasa hepática y resistencia a la insulina. Por lo que, la prevalencia de SM acorde al sexo es dependiente de la edad. Por debajo de los 50 años, el SM suele ser más frecuente en pacientes masculinos, y luego de los 50 años, las mujeres tienen más riesgo de padecerlo.³⁸

2.3.1.3. Edad

Como ya se expuso, la edad es un factor que interviene en la aparición y desarrollo del SM, ya que la prevalencia aumenta a mayor edad independientemente de otros factores.^{40,44,45}

2.3.2. Factores de riesgo modificables

2.3.2.1. Obesidad

El peso corporal elevado es un factor de riesgo mayor para SM. Según el NHANES III, el SM está presente en 5% de las personas con normopeso, 22% con sobrepeso y 60% en aquellos con obesidad. En el *Framingham Heart Study*, un estudio longitudinal que sigue una cohorte de pacientes a lo largo del tiempo, se demostró que un aumento de 2.25kg de peso o más a lo largo de 16 años fue asociada aproximadamente de 21% a 45% mayor riesgo para desarrollar el síndrome. Además, una circunferencia abdomenal elevada de forma aislada identifica hasta 46% de individuos que desarrollarán SM en los próximos 5 años.⁴⁹

2.3.2.2. Estilo de vida y hábitos

La actividad física y el ejercicio son un componente clave en el uso de energía y su balance. De acuerdo con la CDC, un adulto físicamente inactivo se define como aquel que realiza menos de 10 minutos de actividad física moderada a vigorosa semanal en las categorías de tiempo de trabajo, ocio o transporte. En el caso del SM, la actividad física ofrece más beneficios que tan solo el control calórico. Con el aumento del ejercicio o actividad física, existen cambios estructurales en los músculos, aumento de número de mitocondrias en sus fibras y aumento en la secreción de hormonas metabólicamente beneficiosas como la *irisina*, la cual tiene efecto de reversión de la resistencia a la insulina muscular y reducción de la lipogénesis hepática posprandial.³⁷ Por otro lado, el ejercicio regular contribuye en la disminución de peso, disminución

de la presión arterial, mejoría en dislipidemias, incluido el aumento de HDL y disminución de triglicéridos.⁴⁷

2.3.2.2.1. Dieta

El tipo de dieta es un factor clave en el desarrollo de sobrepeso y obesidad. Dado que el estilo de vida es un aspecto fuertemente asociado con el desarrollo del SM, su relación con los patrones dietéticos específicos aún no es claro. Sin embargo, se ha encontrado que los patrones dietéticos prudentes/saludables se asocian a menor prevalencia de SM. Por otro lado, la dieta occidental/no saludable se asocia a un riesgo aumentado de SM. Los alimentos incluidos en la dieta occidental/no saludable incluyen frutas (enlatadas), granos refinados (pasta, arroz, pan blanco, cereal como desayuno), lácteos (leche entera, quesos altos en grasas), proteínas (carne roja, carne procesada, carne de órganos animales), aceites y grasas (mantequilla, margarina, aderezos de ensaladas altos en grasas), bebidas alcohólicas (cerveza, licores), bebidas suaves, café, postres (helado, pasteles, galletas, pastelillos, chocolate) y comida rápida (pizza, golosinas, papas fritas). En contraste, el grupo de dieta prudente/saludable incluye alimentos como vegetales (vegetales de hoja, raíces, crucíferos, vegetales rojos y amarillos, tomates, hongos, y carotenoides), frutas, frutas secas, granos enteros, lácteos (leche baja en grasa, queso bajo en grasa y yogurt), proteína (pescado, aves de corral, nueces, legumbres, huevo y productos de soja), aceites (aceite de oliva y otros aceites vegetales) y té.⁵⁰

2.3.2.3. Nivel socioeconómico

Existe evidencia de que el SM se asocia a un bajo nivel socioeconómico, esto puede tener relación con el limitado acceso a información, atención médica, estilo de vida y poco acceso a grupos alimenticios adecuados de las personas en dicho nivel.⁴⁵

2.3.3. Otros factores de riesgo

Otros factores asociados incluyen historia familiar, tabaquismo, estrés emocional, abuso de alcohol, estado posmenopáusico, mirar televisión excesivamente, fitness cardiorrespiratorio bajo, uso de terapia antirretroviral en infección por virus de inmunodeficiencia humana, uso de antipsicóticos atípicos (clozapina).^{51,52} Algunos estudios describen las diferencias de los factores de riesgos de acuerdo con el género, determinando factores de riesgo específicos al sexo. Por

ejemplo, en un estudio en Corea, el alcoholismo fue el factor principal para el desarrollo de hipertensión, hipertrigliceridemia e hiperglicemia en ayunas en hombres. Mientras que, en las mujeres, los factores de riesgo principales fueron ingreso económico y nivel educativo.⁵³

2.4. Fisiopatología

Los mecanismos patogénicos del SM son complejos y su descripción completa aún se encuentra bajo estudio. Actualmente, aún se debate si los componentes individuales del SM representan distintas patologías o si manifiestan un mecanismo patogénico común. La adiposidad visceral ha demostrado ser un desencadenante primario para la mayoría de los mecanismos involucrados en el SM. De todos los mecanismos propuestos, la resistencia a la insulina, activación neurohumoral y la inflamación crónica parecen ser los principales factores en la iniciación, progresión y transición de SM a enfermedad cardiovascular.⁵⁴ Otro mecanismo potencial incluye la inflamación crónica de bajo grado y el estrés oxidativo.⁵²

2.4.1. Resistencia a la insulina

En condiciones fisiológicas, la insulina se une a su receptor llevando a fosforilación de tirosina activando una serie de reacciones que llevan al reclutamiento de *receptores GLUT4* para mediar el transporte de glucosa dentro del músculo y tejido adiposo donde es fosforilada y se almacena como glucógeno o metabolizada para producir *adenosina trifosfato (ATP)*. La insulina inhibe la lipólisis y la gluconeogénesis hepática. En los sujetos con *resistencia a la insulina (RI)*, se presenta un estado de hiperinsulinemia compensatoria, debido a cambios en la secreción o aclaramiento de insulina.²⁰ El exceso de masa tejido adiposo u obesidad representa un gran factor desencadenante de resistencia a la insulina y patogénesis de diabetes tipo 2.⁵⁵

La RI en el tejido adiposo afecta la inhibición de lipólisis mediada por insulina, llevando a un aumento de los ácidos grasos circulantes, los cuales inhiben el efecto antilipolítico de la insulina. Los ácidos grasos libres inhiben la activación de la enzima proteína cinasa en el músculo, lo cual reduce la captación de glucosa. Al contrario, aumenta la activación de la proteína cinasa en el hígado lo cual promueve la gluconeogénesis y la lipogénesis. El efecto neto es la creación de un estado de hiperinsulinemia, para mantener la euglicemia. La respuesta consiguiente incluye formas leves de intolerancia a la glucosa, dislipidemia (elevación de triglicéridos, HDL

bajo, LDL escaso), e hipertensión arterial secundaria a una pérdida del efecto vasodilatador de la insulina y vasoconstricción causada por ácidos grasos libres.^{47,54}

La RI causa además un aumento en la viscosidad del suero, inducción a un estado protrombótico y liberación de citocinas proinflamatorias del tejido adiposo que contribuyen al riesgo de enfermedad cardiovascular.⁵⁴

2.4.2. Activación neurohumoral

El tejido adiposo es ahora considerado como un órgano paracrino y endocrino biológicamente activo.⁵² El descubrimiento de las propiedades endocrinas e inmunes del tejido adiposo ha provisto nuevas percepciones sobre el desarrollo del SM. Actualmente se categoriza al adipocito como adipocito blanco (representa el 95%), adipocito marrón (1% a 2%) y adipocito beige (difícil de cuantificar). El adipocito blanco es morfológica y funcionalmente diferente al marrón y beige. Éstos últimos tienen más mitocondrias citoplasmáticas y son capaces de producir mayor termogénesis. Además de ser un depósito de energía, los adipocitos se conocen en la actualidad como metabólicamente activos, secretan alrededor de una docena de hormonas que afectan el apetito, la saciedad y el metabolismo de energía del organismo.^{37,52,55}

Las adipocinas liberadas del tejido adiposo visceral se han asociado al SM y enfermedad cardiovascular. La *leptina* es una adipocina que controla la homeostasis de la energía mediada por el hipotálamo y estimula a las células del sistema inmune a través del mecanismo Th1. La obesidad aumenta los niveles de leptina. Los niveles elevados de leptina están directamente correlacionados con el aumento de riesgo cardiovascular. Por otro lado, la *adiponectina* es una adipocina antiinflamatoria y antiaterogénica, sus efectos contrarrestan los de la leptina. Esta ha sido considerada como un factor protector contra el desarrollo de diabetes, hipertensión e infarto agudo al miocardio. Un aumento en la masa de tejido adiposo, se correlaciona con niveles de adiponectina reducidos y niveles elevados de leptina.^{47,54}

La activación del *Sistema Renina-Angiotensina (SRA)* también contribuye como un mecanismo neurohumoral para el desarrollo del SM. La *angiotensina II (Ang II)*, formada como resultado de la activación de la enzima convertidora de angiotensina, también se produce en el tejido adiposo. La obesidad y la RI están asociadas con la producción aumentada de Ang II. La Ang II, a través de la activación del receptor tipo 1, activa a la *enzima NADPH oxidasa* y conlleva a la generación de *especies reactivas de oxígeno (ROS)*, por sus siglas en inglés. Las ROS precipitan múltiples efectos lesivos incluyendo la oxidación del LDL, lesión endotelial, agregación

plaquetaria, expresión del factor NF-kB el cual estimula a células B activadas y la expresión del *receptor de la lipoproteína de baja densidad oxidado tipo lectina 1 (LOX-1)* en el endotelio y células musculares de los vasos sanguíneos. La activación del SRA, ROS y LOX-1 inician un ciclo vicioso de inflamación, daño endotelial y proliferación de fibroblastos que contribuyen al desarrollo de hipertensión, dislipidemia, diabetes, hipertrofia cardíaca, y enfermedad cardiovascular.^{54,56}

2.4.3. Inflamación

La activación de múltiples mecanismos proaterogénicos culmina en un mecanismo común de inflamación, el cual, eventualmente, conduce a la manifestación del SM clínico. Como ya se describió, el estrés oxidativo sistémico inducido por la obesidad y resistencia a la insulina conduce al incremento de activación de la cascada de señalización que causa aterogénesis y fibrosis tisular. La inflamación juega un rol importante en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular y se ha demostrado que varios marcadores inflamatorios se encuentran elevados en pacientes con SM. Sin embargo, aún no se sabe con certeza si estos juegan un papel causal importante o son solamente un hallazgo de inflamación activa.⁵⁴

2.4.3.1. Interleucina 6

La IL-6 es una potente citocina inflamatoria producida por múltiples células (fibroblastos, células endoteliales, monocitos, adipocitos, entre otras) que asociada a la RI y diabetes tipo 2. Se han medido niveles elevados en tejido adiposo en pacientes diabéticos y obesos, así como en pacientes con SM.⁵² Aunque la expresión de IL-6 varía entre los sitios de tejido adiposo, la expresión es mayor en el tejido adiposo visceral que el periférico y el 90% de IL-6 es producido en otras células en lugar de los adipocitos. La asociación entre SM y la IL-6 es compleja y por sí sola podría no ser un marcador apropiado de RI o SM.⁵⁷

2.4.3.2. Factor de necrosis tumoral alfa

El TNF- α , una citocina proinflamatoria, nombrada así por su actividad antitumoral es un mediador significativo de múltiples condiciones cardiovasculares, incluyendo a la aterosclerosis y falla cardíaca. Se expresa mayormente en grasa visceral que en la grasa subcutánea. El grado de expresión de ARNm TNF- α en el tejido adiposo se correlaciona positivamente con el

porcentaje de grasa corporal, índice de masa corporal, hiperinsulinemia, indicando que la cantidad de TNF- α presente en el tejido adiposo puede estar relacionado a RI.^{52,57}

En resumen, la adiposidad aumenta el riesgo de varias comorbilidades y los avances recientes en la comprensión de la biología del tejido adiposo ofrecen un panorama dentro de los complejos mecanismos fisiopatológicos. Se identifican varios productos endocrinos y proinflamatorios provenientes del tejido adiposo que interactúan con la cascada de señalización de la insulina. Entre estos productos se encuentran la adiponectina, que protege de la RI y enfermedad cardiovascular, mientras los ácidos grasos libres, la leptina, resistina y sustancias proinflamatorias promueven el desarrollo de RI. La leptina presenta similitudes estructurales con citocinas proinflamatorias como la IL-6, la cual interfiere con la acción de la insulina. Las células del estroma vascular del tejido adiposo y especialmente grasa visceral son fuente importante de producción de IL-6. El TNF- α ha sido extensamente estudiado como enlace posible entre la adiposidad, inflamación subclínica y RI. El TNF- α altera la acción de la insulina por efectos inhibitorios en la cascada de señalización de la insulina y a través de la supresión de la transcripción de la adiponectina. Por lo tanto, todas las adipocinas son interdependientes, por lo que la interacción entre ellas juega un rol importante en la fisiopatología del SM.⁵⁷

2.5. Presentación clínica

Como ya se mencionó, los pacientes con SM deben cumplir ciertos criterios clínicos, antropométricos y de laboratorio para ser diagnosticados. Por lo general, deben cumplir tres de las siguientes cinco entidades, circunferencia abdominal elevada, triglicéridos elevados, colesterol HDL bajo, presión arterial elevada, y glicemia elevada en ayunas. Por lo general, los pacientes obesos tienden a padecerlo más, pero como ya se expuso, también puede encontrarse en sujetos con normopeso y especialmente en personas de edad avanzada.^{38,40,44} Para ver los criterios disponibles para SM ver el Anexo 4.

2.5.1. Fenotipos y estadificación del SM

Recientemente, con el objetivo de describir de mejor manera la presentación clínica de los pacientes y dirigir adecuadamente el manejo, se propusieron cinco subtipos fenotípicos del SM, de acuerdo con el componente del síndrome que se manifiesta con mayor predominancia y los factores de riesgo identificados. Entre los fenotipos descritos se encuentran adiposidad

dominante (incluye desordenes respiratorios del sueño, enfermedad hepática grasa), resistencia a la insulina dominante (incluye diabetes tipo 2, diabetes gestacional, síndrome de ovario poliquístico), vascular dominante (enfermedad cardiovascular aterosclerótica, estados protrombóticos y proinflamatorios, hipertensión), lípido dominante (dislipidemia aterogénica) y otros factores de riesgo (disfunción hormonal, enfermedad renal crónica, hiperuricemia).^{58,59}

La estadificación propuesta describe los estadios A, B, C y D. El estadio A se caracteriza por el reconocimiento de personas en riesgo de padecer SM, pero sin ninguno de los 5 criterios requeridos para el diagnóstico. Algunos factores por considerar en esta etapa incluyen el sobrepeso, evidencia de deposición grasa ectópica por imagen, susceptibilidad racial o paternal de SM, estilos de vida saludable adversos. El estadio B incluye a pacientes con ≥ 1 criterio de SM y otros factores de riesgo. El estadio C incluye a pacientes con 3-5 criterios de SM y otros factores de riesgo, sin daño a órgano blanco. Y el estadio D incluye a pacientes con SM, con enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad renal crónica, apnea obstructiva del sueño, esteatohepatitis no alcohólica y otras enfermedades, con daño a órgano blanco. Esta nueva descripción tiene como objetivo estandarizar el manejo interdisciplinario adaptado al fenotipo y manifestaciones de cada paciente en concreto.⁵⁹

2.5.2. Manifestaciones cutáneas

La asociación entre las alteraciones metabólicas y patologías cutáneas se ha vuelto un tema cada vez más estudiado. Múltiples patologías se han asociado a la RI. La insulina juega un rol significativo en la regulación de la proliferación y diferenciación de los queratinocitos. Las manifestaciones dermatológicas incluyen la *acantosis nigricans* (AN).⁶⁰

Ahora que el lector posee información suficiente sobre Psoriasis y SM, a continuación, se describe la asociación de ambas morbilidades para su posterior análisis.

CAPÍTULO 3. ASOCIACIÓN ENTRE PSORIASIS Y EL DESARROLLO DE SÍNDROME METABÓLICO

SUMARIO

- Epidemiología
- Factores de riesgo

- Fisiopatología
- Presentación clínica

Múltiples revisiones sistemáticas y metaanálisis han evidenciado la asociación entre Psoriasis y el desarrollo de SM, en donde la activación de las células T Th-1 y Th-17 en la patogénesis de Psoriasis contribuye a la obesidad y a la resistencia de insulina, lo que puede llevar al paciente a aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular.⁴

3.1. Epidemiología

La asociación entre Psoriasis y el posterior desarrollo de SM es considerado interdependiente, debido a la convergencia de mecanismos fisiopatológicos causantes de un estado de inflamación crónica de bajo nivel, según se ha comprobado en diversos estudios observacionales. En las últimas dos décadas, estudios poblacionales han evidenciado que pacientes con Psoriasis presentan una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares, entre ellos el SM. De igual manera, es importante mencionar que se debe tomar en consideración la alta heterogeneidad descrita en las conclusiones de los metaanálisis y revisiones sistemáticas utilizadas, debido a los distintos diseños de los estudios, la diferencia de poblaciones, el reporte de OR ajustados y no ajustados, y el uso de distintos criterios para la evaluación de SM.^{4,7,8,61}

Sin embargo, se reporta una prevalencia de 31.4% y un rango de 14-40% de SM en pacientes con lesiones psoriásicas con respecto a la población en general a nivel mundial.⁷⁻⁹ Al revisar la literatura, se describen diversos rangos de OR ajustados y no ajustados a covariables (consumo de cigarrillos y alcohol, edad y sexo), pero cada uno de ellos indican una correlación positiva entre estas dos morbilidades. También se debe de tomar en cuenta la cultura, dieta y otros factores de riesgo para morbilidades metabólicas y cardiovasculares en la variabilidad de prevalencia alrededor del mundo.⁶² La prevalencia de SM y Psoriasis en el Reino Unido es de 34.2%, Japón 25.2%, Taiwán 22.5% e Italia 30.1%.⁶³ El Odds ratio combinado (ORC) a nivel mundial basado en análisis de efectos aleatorizados es de 2.14 (Intervalo de confianza (IC) 95%: 1.84-2.48).⁴ En estudios del Medio Oriente se evidencia un OR de 1.76, en Europa 1.40 y Asia (India) 0.49.^{7,64}

A nivel latinoamericano, un metaanálisis, publicado en 2017 que recopila información de 241 pacientes de 3 países de esta región (México, Perú y Ecuador) desde 1980 a 2016, reporta

un ORC de 2.63 (IC 95%: 1.11-6.23) para la asociación entre SM y Psoriasis en esta población. La prevalencia de Síndrome X en pacientes diagnosticados con Psoriasis abarca desde 40% en México, 70% en Honduras y 46% en Perú. Esto se traduce a que la población latinoamericana diagnosticada con Psoriasis tiene un riesgo tres veces mayor de desarrollar SM en comparación de los pacientes en los grupos control.¹⁰

Los pacientes con esta asociación se caracterizan en presentar un diagnóstico tardío y un mayor tiempo de evolución de Psoriasis, en comparación con pacientes que presentan únicamente lesiones psoriásicas.⁶⁵ Así mismo, los estudios reportan una mayor prevalencia de SM dentro del grupo de pacientes con Psoriasis mayores de 40 años, con un pico en los individuos en el sexto decenio.^{61,64,65} Pacientes masculinos con Psoriasis presentan una mayor probabilidad de ser diagnosticados con SM hasta los 70 años y después de los 75 años, las mujeres son más propensas a presentar este conjunto de morbilidades.^{9,62}

También se ha estudiado la prevalencia de esta asociación con el grado de severidad de Psoriasis. Varios estudios reportan una relación dosis-respuesta de Psoriasis y Síndrome Metabólico, en donde los ORC fueron 1.22, 1.56 y 1.98 para Psoriasis leve, moderada y severa respectivamente.^{8,10}

3.2. Factores de riesgo

Estudios han evidenciado que los pacientes diagnosticados con Psoriasis poseen distintos perfiles de factores de riesgo para el desarrollo de morbilidades cardiovasculares, incluyendo el SM. Se describe que individuos con Psoriasis pueden desencadenar SM dependiendo de factores genéticos y ambientales, severidad de Psoriasis, edad, sexo, consumo de tabaco y alcohol, entre otros elementos asociados.⁹

3.2.1. Factores de riesgo no modificables

3.2.1.1. Genética y epigenética

El gen *CDKAL1* está vinculado con Psoriasis y el desarrollo de Diabetes Mellitus tipo 2. También el gen *PTPN22* está asociado con Psoriasis, Diabetes Mellitus tipo 1, entre otras enfermedades.⁸

Otros genes destacados en esta asociación son los loci susceptibles PSORS2, PSORS3 y PSORS4, ya que se correlacionan con el desarrollo de SM, Diabetes Mellitus tipo 2, hiperlipidemia familiar y enfermedad cardiovascular. Por otro lado, se ha encontrado una alta prevalencia del gen *Apo E4* en los pacientes con Psoriasis, el cual está relacionado con el desarrollo de patologías cardiovasculares.⁶⁴

3.2.1.2. Sexo

Según estudios prospectivos, se ha determinado que los pacientes masculinos tienen una prevalencia de SM levemente mayor que las pacientes femeninas. Este porcentaje puede variar dependiendo de los criterios utilizados para el diagnóstico de SM. Se asocia el 34% de los individuos masculinos con las dos morbilidades en discusión utilizando los criterios IDF, y 29% al usar los criterios NCEP ATP III.^{9,62}

También se ha descrito que mujeres posmenopausia diagnosticadas con Psoriasis presentan un incremento en el riesgo de desencadenar SM.⁹

3.2.1.3. Edad

La cantidad de individuos diagnosticados con SM y Psoriasis aumenta conforme la edad de los pacientes, por lo que se considera que la edad incrementa el riesgo de SM. En un estudio prospectivo, se evidencia que los pacientes mayores de 40 años, con lesiones psoriásicas, son más vulnerables al SM.^{9,63,65}

3.2.1.4. Severidad de Psoriasis

Revisiones sistemáticas y metaanálisis han determinado que el desarrollo de SM se correlaciona con la severidad de Psoriasis, la cual se puede determinar por medio del PASI y *Área de superficie corporal (BSA)*.⁸ Por lo que pacientes con Psoriasis moderada a severa tienen mayores probabilidades de ser diagnosticados con SM. Lo anterior puede ser explicado debido a que datos vinculan a la Psoriasis severa con un mayor estado inflamatorio y hábitos de alto riesgo

cardiovascular, como consumo de cigarrillos.^{4,9} Sin embargo, otras literaturas reportan que esta asociación no presenta significancia estadística.^{9,62,63}

3.2.2. Factores de riesgo modificables

3.2.2.1. Estilos de vida y hábitos

El consumo de algunas sustancias, como tabaco y alcohol, ha sido asociado con el desarrollo de SM en Psoriasis.⁹ Las personas con Psoriasis suelen tener el antecedente de ser o haber sido fumadores y/o de consumir alcohol.^{17,22} Es mayor el porcentaje de pacientes masculinos con lesiones psoriásicas que tienen el hábito de fumar y beber alcohol en comparación con sus pares femeninas, 78% vs 47% y 72% vs 30% respectivamente.⁹

De igual manera, la dieta y actividad física juegan un rol importante en el desencadenamiento del SM en pacientes con Psoriasis. Estudios transversales prueban que la obesidad abdominal incrementa la prevalencia de SM en Psoriasis.^{9,63,65} En un estudio realizado en Singapur, 60.1% de los pacientes evaluados con lesiones psoriásicas y SM presentaban obesidad abdominal.⁶³ Como ya se ha descrito, la obesidad está relacionada con un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-1, IL-6 e IL-8) y *proteína C-reactiva*, las cuales son responsables del desarrollo de resistencia a la insulina, hipercoagulabilidad y disfunción endotelial.⁶⁶

3.2.2.2. Fármacos antipsoriásicos

Los fármacos utilizados como tratamientos sistémicos para Psoriasis disminuyen la producción de citocinas proinflamatorias, sin embargo, pueden causar efectos secundarios que aumenten el riesgo cardiovascular del paciente con Psoriasis.⁷ Por ejemplo, la terapia con inhibidores de TNF- α está asociado con ganancia de peso, lo que puede considerarse como factor de riesgo para el desarrollo de los elementos que conforman el síndrome X.⁹ Por medio de absorción percutánea, el uso de corticoesteroides tópicos pueden causar hiperglicemia y RI seguido de diabetes mellitus. Esto es causado por el aumento de transporte del aminoácido alanina, el cual es un sustrato para la gluconeogénesis.²⁴ No obstante, en la actualidad no se cuenta con evidencia suficiente que los corticoesteroides tópicos puedan aumentar el riesgo cardiovascular en pacientes con Psoriasis.⁶⁷

3.3. Fisiopatología

Como ya se ha descrito, factores de riesgo genéticos y ambientales predisponen a individuos a padecer Psoriasis en conjunto con los elementos que conforman el SM. La inflamación asociada a lesiones psoriásicas moderadas y severas puede resultar en inflamación sistémica, la cual se traduce en resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad, disfunción endotelial y enfermedades cardiovasculares, a lo que se le denomina *Marcha psoriásica*.^{27,68}

Aunque existe evidencia significativa de que la inflamación sistémica causada por Psoriasis puede aumentar el riesgo cardiovascular, aún no es claro si la inflamación psoriásica contribuye al desencadenamiento de comorbilidades cardiometabólicas o si una disfunción metabólica preexistente causa desregulación inmunológica que lleva al desarrollo de Psoriasis.⁶⁹

Múltiples estudios han determinado la existencia de un mecanismo inmunológico relacionado a la activación de linfocitos Th1 y Th17 en Psoriasis y desórdenes cardiometabólicos (obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión arterial). Mediadores inflamatorios secretados por las lesiones psoriásicas (TNF- α , IFN- α , IFN- γ , IL-1, IL-6 e IL-17) tienen efectos sistémicos que contribuyen a la inflamación crónica, estado protrombótico, aterogénesis y vulnerabilidad de la placa aterosclerótica.^{27,68-70}

Como se describió anteriormente, las interleucinas IL-17 e IL-23 (axis TNF- α /IL-23/Th17) están involucradas en la inmunopatogénesis de Psoriasis y al desencadenamiento de comorbilidades, ya que estimula la hiperproliferación de queratinocitos y producen un efecto de retroalimentación positiva al perpetuar la inflamación mediada por linfocitos T. El riesgo de comorbilidades en el paciente con Psoriasis aumenta al presentar lesiones cutáneas moderadas a severas y niveles elevados de IL-17 e IL-23, ya que promueve el estado de inflamación crónica subclínica. Por otro lado, la interleucina IL-17 tiene un vínculo entre la patogenia de la Psoriasis y la placa aterosclerótica, ya que actúa sinérgicamente con TNF- α al activar la señalización NF- κ B que induce la secreción de citocinas que atraen a neutrófilos y otros mediadores inflamatorios, por lo que sugiere la existencia del axis IL-17/neutrófilos.^{27,33,70,71}

La IL-17 también contribuyen en el desarrollo de hiperlipidemia, hipertensión arterial y obesidad. Los niveles elevados de IL-17 ocasionan una respuesta inmunitaria en contra de las

lipoproteínas de baja densidad y colágeno V, lo que causa la exacerbación de hiperlipidemia. Esta interleucina también aumenta el depósito de colágeno tipo I en el endotelio lo que provoca estenosis en la arteria renal, que al asociarse con el estado inflamatorio y aterogénesis desencadena hipertensión arterial en el individuo.^{70,72}

En la asociación entre Psoriasis y síndrome X, la placa ateromatosa es una lesión de enfoque ya que en ella interviene inmunidad celular que produce citocinas proinflamatorias y genes involucrados en el metabolismo de los lípidos.^{69,73}

Se ha evidenciado que los autoantígenos participantes en Psoriasis (LL37, proteína S100, β -defensinas) inducen cebado de macrófagos, activación de Th17 y reclutamiento de células inmunes en la placa de aterosclerosis similar a la de Psoriasis.²⁷

Otro de los mecanismos compartidos entre estas dos patologías es el daño ocasionado por monocitos y neutrófilos, ya que estos aumentan el estrés oxidativo, causan disfunción endotelial, angiogénesis, y secreción de citocinas proinflamatorias.^{27,74}

Estas morbilidades también presentan una disfunción en las *células T reguladoras (Treg)*. Los linfocitos Treg son un subtipo linfocitario que secretan *factor de crecimiento transformante beta (TGF β)*, IL-10 e IL-35, los cuales tienen función inhibitoria en la activación y proliferación de linfocitos T, y efecto antiinflamatorio al modular células endoteliales. En Psoriasis, la disfunción de linfocitos Treg puede estar dado por los altos niveles de IL-6.^{27,68}

La angiogénesis es una característica mutua de Psoriasis y aterosclerosis. El factor de crecimiento VEGF es producido por queratinocitos en respuesta de citocinas (IL-17, IL-8 y TNF- α), y se encuentra elevado en ambas patologías, lo que provoca un ambiente proangiogénico.⁶⁸

La inflamación sistémica asociada a Psoriasis promueve inflamación en el tejido adiposo, el cual alberga células y compuestos moleculares propios del sistema inmunitario. La activación de estas células posibilita la existencia de enfermedades cardiometabólicas. La literatura describe que los linfocitos T, CD, neutrófilos, mastocitos y macrófagos del tejido adiposo contribuyen a la obesidad y a un estado de resistencia a la insulina. Por otro lado, los eosinófilos y Treg son células que protegen al individuo de estos mecanismos lesivos.²⁷

Por su parte, la obesidad también está asociada a inflamación sistémica porque libera adipocinas (*leptina*, *quequerina*, *resistina*, y *visfatina*), proteína C reactiva de macrófagos activados, además de haber un infiltrado de linfocitos T en el tejido adiposo. Las adipocinas contribuyen a la patogénesis de la resistencia a la insulina y aumentan el estado inflamatorio asociado con Psoriasis. Estas citocinas secretadas por los adipocitos también cooperan en la progresión de aterosclerosis y el desarrollo de enfermedad cardiovascular al tener un efecto sinérgico con quimiocinas (CXCL8 y CCL2), ya que interfieren en la función de células endoteliales y su interacción con células inmunitarias.²⁷ Específicamente, la adipocina leptina está asociada con el incremento de secreción de mediadores proinflamatorios y podría desencadenar el desarrollo de Psoriasis en el individuo obeso. Por otro lado, la adiponectina ayuda a inhibir la producción de TNF- α e IL-6, y disminuye la expresión de moléculas de adhesión endotelial ICAM-1 y VCAM-1. Sin embargo, la adiponectina está disminuida en pacientes con Psoriasis y exceso de tejido adiposo.^{68,69,73} Estudios han evidenciado que niveles altos de leptina y bajos de adiponectina contribuyen al desarrollo de SM independientemente del IMC.⁶⁹ Por último, IL-17A actúa sinérgicamente en conjunto con adipocinas y promueve la producción de factores de crecimiento, los cuales se encargan en perpetuar la inflamación, angiogénesis y la disfunción endotelial.⁷⁰

En conclusión, la RI no representa un factor desencadenante de Psoriasis. Sin embargo, el aumento de citocinas inflamatorias en pacientes con lesiones psoriásicas puede favorecer el desarrollo de RI.^{5,75}

3.4. Presentación clínica

Como se ha descrito anteriormente, varias revisiones sistemáticas y de metaanálisis evidencian una correlación positiva entre lesiones psoriásicas y el desencadenamiento de SM. No obstante, los pacientes diagnosticados con ambas morbilidades no presentan manifestaciones clínicas patognomónicas de esta asociación.

Sin embargo, se han realizado estudios observacionales que describen una mayor prevalencia de ciertos componentes de SM dependiendo de la severidad de la Psoriasis.⁸ En uno de los principales metaanálisis respecto al tema, reportan que los pacientes con Psoriasis

presentan una mayor asociación con obesidad, OR de 1.66 (IC 95%: 1.46-1.89), que los pacientes sin diagnóstico de Psoriasis. Por lo que, la obesidad es el componente de SM con mayor asociación con la dermatosis que el resto. También se observó una mayor asociación de lesiones psoriásicas e hipertensión arterial, OR de 1.58 (IC 95%: 1.42-1.76). Por otro lado, se reportó que los pacientes diagnosticados con Diabetes y Psoriasis tiene mayor probabilidad de presentar complicaciones macro y microvasculares, en comparación con pacientes sin esta dermatosis.²⁷ En la India, en un estudio de casos y controles, se evidenció una mayor prevalencia de hipertrigliceridemia, obesidad central, niveles bajos de HDL e hipertensión arterial en pacientes con Psoriasis y SM que en el grupo control.⁶¹

Por último, debido al impacto psicosocial de las lesiones psoriásicas, el paciente puede estar en riesgo de contraer estilos de vida no saludables, como consumo de alcohol y cigarrillos, los cuales se han descrito como factores de riesgo para morbilidades cardiometabólicas.²⁷ A continuación, se procede a analizar los distintos factores de riesgo y su efecto en la fisiopatología y manifestaciones clínicas de la asociación de ambas patologías.

CAPÍTULO 4. ANÁLISIS

Como ya se ha definido, la Psoriasis es una dermatosis crónica causada por una disfunción en la respuesta del sistema inmune innato y adaptativo que provoca un estado inflamatorio sistémico, el cual puede manifestarse con comorbilidades como el Síndrome Metabólico. La asociación entre Psoriasis y SM, como morbilidades coexistentes, se ha descrito en múltiples metaanálisis y revisiones sistemáticas en las últimas décadas, en donde se pone en uso el término *Psoriatic march* o *Marcha psoriásica*, el cual indica la asociación entre la

inflamación de las lesiones psoriásicas y el desarrollo de resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad, disfunción endotelial y morbilidades cardiovasculares.^{1,4-6}

Se debe realizar una lectura crítica de los resultados reportados en los metaanálisis y revisiones sistemáticas sobre la asociación de estas dos patologías, debido a que en ellos se describe la existencia de una alta heterogeneidad causada por distintos diseños de estudios, diferencias poblacionales, reporte de OR ajustados y no ajustados a covariables (edad, sexo, consumo de alcohol y cigarrillos), y uso de distintos criterios para la evaluación de SM (NCP ATP III e IDF).^{4,7,8,61} Por otro lado, se debe de enfatizar la carencia de datos y estudios sobre el tema en discusión en la región latinoamericana y Guatemala, lo que obliga a esta investigación a la extrapolación de información de poblaciones con diferentes características geográficas.^{11,12} La asociación de Psoriasis y el desarrollo de SM está determinada en base a un ORC a nivel mundial de 2.14 (IC 95%: 1.84-2.48), el cual es estadísticamente significativo.⁴ La prevalencia mundial de esta asociación es de 31.4%, y la variabilidad de la prevalencia reportada en los estudios sugiere que entre 14% a 40% de los pacientes con lesiones psoriásicas son diagnosticados con SM, por lo que se debe de tomar en consideración la cultura, dieta y otros factores de riesgo para morbilidades metabólicas y cardiovasculares en el paciente con Psoriasis.⁷⁻⁹ En Latinoamérica, los pacientes con Psoriasis tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar SM a comparación con la población en los grupos control.¹⁰

La asociación entre lesiones psoriásicas y SM es más probable en pacientes mayores de 40 años, usualmente con diagnóstico tardío de Psoriasis.^{61,64,65} Esto concuerda con el segundo pico de incidencia de esta dermatosis (60-69 años) y la descripción de Psoriasis de tipo II (comienzo tardío, mayor a 40 años).¹⁵ Por otro lado, la prevalencia de la asociación también se ve determinada por el sexo de los pacientes. Existe una mayor prevalencia de hombres con Psoriasis y SM hasta los 70 años, y posterior a ello, hay una mayor frecuencia de diagnóstico de SM en pacientes femeninas con lesiones psoriásicas, sin embargo, esta prevalencia varía acorde a los criterios de SM utilizados en la evaluación. Tal y como se describe en los factores de riesgo de SM, la menopausia también se presenta como riesgo para SM en pacientes Psoriasis.^{9,62}

Por otro lado, en las principales revisiones sistemáticas y metaanálisis se reporta una correlación positiva entre la severidad de Psoriasis y SM. Esto debido a que, según describe la literatura, la Psoriasis severa se asocia a un mayor estado inflamatorio que puede desencadenar

el aparecimiento de SM en los pacientes.^{4,8,9} Sin embargo, otras literaturas reportan que esta relación dosis-respuesta no se considera estadísticamente significativa.^{9,62,63}

Como bien se ha descrito anteriormente, es importante tomar en consideración factores de riesgo modificables y no modificables que representan un riesgo considerable para el desarrollo de enfermedades cardiometabólicas en pacientes con Psoriasis. Se deben destacar los loci susceptibles PSORS2, PSORS3 y PSORS4, ya que, en este caso, no solamente representa para el paciente la susceptibilidad del aparecimiento de Psoriasis, sino que también el desarrollo de morbilidades con riesgo cardiovascular como el SM. También se puede mencionar los genes CDKAL1, Apo E4 y PTPN22.^{8,64}

Por otro lado, los estilos de vida y hábitos juegan un rol importante en la aparición de Psoriasis y SM individualmente, así como en la asociación de ambas patologías. Debido al impacto psicológico de la dermatosis en discusión, el consumo de sustancias, como tabaco y alcohol, aumentan sustancialmente el desarrollo de SM.^{9,17,22} También, una dieta alta en calorías y una actividad física inadecuada, predisponen al paciente a obesidad central, la cual está relacionada con el aumento de producción de citocinas proinflamatorias que causan resistencia a la insulina y disfunción endotelial.^{9,63,65,66}

Asimismo, a pesar de que los fármacos antipsoriásicos como inhibidores de TNF- α y corticosteroides tópicos disminuyen el estado inflamatorio, estos también pueden causar un aumento del riesgo cardiovascular para pacientes con lesiones psoriásicas.^{7,9,24}

La producción del amplio rango de citocinas proinflamatorias y quimiocinas característica de la Psoriasis, no solamente en el área de lesiones de la piel sino también en el torrente circulatorio, puede desencadenar procesos como resistencia a la insulina y disfunción endotelial, la cual puede conducir a aterosclerosis, infarto al miocardio, entre otros trastornos cardiovasculares. Esto se describe a través del concepto de Marcha Psoriásica, el cual presenta a la Psoriasis como una enfermedad multifactorial y multisistémica. El desarrollo de la Marcha psoriásica abarca desde los factores genéticos hasta las manifestaciones clínicas. Los factores genéticos son potencialmente activados por factores ambientales, incluyendo respuestas inmunes innatas y adaptativas, lo que lleva a la expresión de la enfermedad, y luego, las comorbilidades podrían resultar como producto de la inflamación crónica. El concepto de la Marcha Psoriásica abre un panorama hacia la comprensión de cómo los componentes genéticos,

ambientales, conductuales, inmunitarios y metabólicos tienen repercusión en la historia natural de la enfermedad y de la salud de un individuo. Esto habla además de la complejidad de la fisiopatología de los trastornos en discusión y de la importancia de su estudio.^{27,68-70}

Las citocinas y células del sistema inmune participantes en del SM y la Psoriasis juegan un papel importante en la asociación de las dos patologías. Las rutas de activación de los linfocitos Th1 y Th17 y las citocinas respectivas están involucradas en la patogénesis de la Psoriasis, aterosclerosis (factor precursor de la hipertensión arterial) y enfermedad cardiovascular. La sobreproducción de citocinas por parte de Th1 y Th17 en los pacientes con esta dermatosis son capaces de mediar la inflamación vascular y el desarrollo de aterosclerosis y morbilidades cardiovasculares.⁶⁸⁻⁷⁰

Los mediadores inflamatorios secretados en las lesiones psoriásicas (TNF- α , IFN- α , IFN- γ , IL-1, IL-6 e IL-17) tienen efectos sistémicos que contribuyen a la inflamación crónica, estado protrombótico, aterogénesis y vulnerabilidad de la placa aterosclerótica. La IL-17 e IL-23 (axis TNF- α /IL-23/Th17) tienen un rol inmunopatogénico en la Psoriasis y sus comorbilidades por su efecto de producción de hiperproliferación de queratinocitos y producción de un efecto de retroalimentación positiva al perpetuar la inflamación mediada por linfocitos T. Además, la IL-17 se relaciona con la fisiopatología de la Psoriasis, y al mismo tiempo, con la de la placa aterosclerótica al actuar en sinergia con el TNF- α al activar la vía NF- κ B, una ruta capaz de inducir la secreción de quimiocinas que atraen neutrófilos y otros mediadores de inflamación, sugiriendo la existencia del eje IL-17/Neutrófilos.^{27,33,70,71}

Otros componentes celulares del sistema inmune que participan del proceso lesivo entre Psoriasis y SM son los neutrófilos y monocitos, capaces de aumentar el estrés oxidativo. Dada su activación por las citocinas proinflamatorias, producen lesión endotelial, angiogénesis y una mayor secreción de citocinas proinflamatorias. El componente celular contrarregulador de estos efectos proinflamatorios son las células Treg, encargadas de secretar TGF β , IL-10 e IL-35, moléculas inhibitorias de la activación y proliferación de linfocitos T. Sin embargo, en Psoriasis estas células son disfuncionales probablemente por altos niveles de IL-6, obstruyendo así su función antiinflamatoria.^{27,68}

Del mismo modo, la inflamación sistémica en Psoriasis puede actuar en conjunto con el estado inflamatorio producido por el tejido adiposo, el cual es reconocido como un órgano

metabólicamente activo y secretor. Las adipocinas secretadas en el tejido adiposo incluyen a la leptina, quemerina, resistina, y visfatina, proteína C reactiva de macrófagos activados, además de haber un infiltrado de linfocitos T en el tejido adiposo. Las adipocinas contribuyen a la patogénesis de la resistencia a la insulina y aumentan el estado inflamatorio asociado con Psoriasis. Además, los linfocitos T, CD, neutrófilos, mastocitos y macrófagos del tejido adiposo contribuyen a la obesidad y a un estado de resistencia a la insulina. Por otro lado, los eosinófilos y Treg son células que protegen al individuo de estos mecanismos lesivos. Asimismo, la adiponectina ayuda a inhibir la producción de TNF- α e IL-6, sin embargo, esta adipocina se encuentra disminuida en pacientes con Psoriasis y exceso de tejido adiposo.^{27,68,69,70,73}

Por otro lado, la resistencia a la insulina no representa un factor desencadenante de Psoriasis. Sin embargo, el aumento de citocinas inflamatorias en pacientes con lesiones psoriásicas puede favorecer el desarrollo de esta disfunción hormonal.^{5,75}

La asociación entre Psoriasis y SM se caracteriza por no presentar manifestaciones patognomónicas específicas de la sinergia de estas dos condiciones. Por otro lado, sí se ha encontrado una asociación de componentes específicos del SM de acuerdo con el grado de severidad de Psoriasis. Los pacientes con Psoriasis presentan una mayor asociación con obesidad, OR de 1.66 (IC 95%: 1.46-1.89), que los pacientes sin diagnóstico de Psoriasis. Por lo que, la obesidad es el componente de SM con mayor asociación con la dermatosis que el resto de los elementos que conforman el Síndrome X. También se observó una mayor asociación de lesiones psoriásicas e hipertensión arterial, OR de 1.58 (IC 95%: 1.42-1.76). Además, la Psoriasis representa un problema desde el punto de vista psicosocial, debido a la extensión y severidad de las lesiones cutáneas presentes. Esto puede favorecer al desarrollo y adopción de conductas y estilos de vida no saludables, que como bien se describen al inicio del capítulo, son componentes clave en el desarrollo de enfermedades cardio metabólicas.^{27,61}

Por lo que, basado en la información publicada hasta el momento, se puede describir a la asociación entre Psoriasis y el desarrollo de SM como un fenómeno multifactorial, en donde actúa la predisposición genética, localización geográfica, estilo de vida, así como la disfunción inmunitaria sistémica del individuo.⁴

CONCLUSIONES

El término Marcha psoriásica define la asociación entre la inflamación sistémica de bajo grado causado por las lesiones psoriásicas y el desarrollo de alteraciones cardiometabólicas, como la resistencia a la insulina, dislipidemia, obesidad y disfunción endotelial que lleva a hipertensión arterial. La correlación positiva entre Psoriasis y Síndrome Metabólico se determina estadísticamente con un ORC a nivel mundial de 2.14 (IC 95%: 1.84-2.48), y una prevalencia global de 31.4%. Los factores de riesgo predisponen a los pacientes con Psoriasis presentar SM como comorbilidad, principalmente destacan los genes PSORS2, PSORS3, PSORS4, CDKAL1, PTPN22 y Apo E4, la menopausia, edad mayor de 40 años, severidad clínica de Psoriasis, consumo de alcohol y tabaco, obesidad, y fármacos antipsoriásicos como inhibidores de TNF- α y corticosteroides tópicos.

La interacción multifactorial de componentes genéticos, ambientales, conductuales, inmunitarios y metabólicos explica la complejidad de la patogenia de la asociación de Psoriasis y el desarrollo de SM. La activación e hiperproliferación de queratinocitos en la placa psoriásica en compañía de la actividad disfuncional de linfocitos Th1 y Th17, instauran un estado de inflamación sistémica causado por citocinas proinflamatorias (TNF- α , IFN- α , IFN- γ , IL-1, IL-6 e IL-17). En este fenómeno, sobresale el axis TNF- α /IL-23/Th17, el cual provoca la producción de mediadores inflamatorios que destacan en la fisiopatología de ambas morbilidades. Es importante mencionar que la disfunción inmunitaria que provoca esta asociación va más allá de la producción de citocinas y activación de vías inflamatorias, sino que también incluye la incapacidad regulatoria de los linfocitos Treg y los mediadores que secretan (TGF β , IL-10 e IL-35). La predisposición de los pacientes con Psoriasis a la obesidad (OR: 1.66, IC 95%: 1.46-1.89) permite reconocer que el tejido adiposo actúa como un órgano metabólicamente activo, el cual perpetúa la condición inflamatoria y aumenta el riesgo cardiovascular en el paciente.

A pesar de que la coexistencia de Psoriasis y SM no manifieste clínicamente signos y síntomas patognomónicos, los metaanálisis reportan una correlación positiva entre lesiones psoriásicas, obesidad, hiperlipidemia, Diabetes Mellitus e hipertensión arterial. La obesidad central es el componente de SM con mayor asociación con la Psoriasis (OR: 1.66, IC 95%: 1.46-1.89), seguido por la hipertensión arterial (OR: 1.58, IC 95%: 1.42-1.76). El conocimiento de estas características clínicas permite un adecuado examen físico y un manejo integral del paciente con Psoriasis.

Por último, a pesar de que se cuenta con una amplia variedad de referencias bibliográficas sobre el tema en discusión, es necesario reconocer que existen limitaciones en la presentación e interpretación de los resultados descritos. La principal dificultad está dada la alta heterogeneidad descrita en los metaanálisis y revisiones sistemáticas, causada por una diversidad clínica y metodológica, según se indican en ellos. Además, es importante destacar la carencia de información correspondiente a Latinoamérica y Guatemala, lo cual representa otro factor limitante ya que impide la interpretación precisa en relación con el contexto de esta investigación.

RECOMENDACIONES

Se recomienda a médicos y especialistas en investigación la creación y/o actualización de bases de datos sobre pacientes con Psoriasis en la región latinoamericana, para su posterior análisis e interpretación.

Se requiere una investigación continua por parte de médicos y especialistas en ambas patologías para determinar con mayor precisión los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la asociación de pacientes con lesiones psoriásicas y SM, y así disminuir el riesgo cardiovascular que esto representa.

Se recomienda realizar periódicamente una evaluación clínica integral a los pacientes diagnosticados con Psoriasis, ya que, al tomar en cuenta los mecanismos fisiopatológicos de la dermatosis, se debe de evitar la progresión de comorbilidades cardio metabólicas. Es importante incluir en el tratamiento un adecuado plan educacional sobre estilos de vida saludables.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Global report on psoriasis [en línea]. Ginebra: OMS; 2016. [citado 6 Jun 2020] Disponible en: http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/index.html<http://www.who.int/about/licensing/>
2. Malkic Salihbegovic E, Hadzigrabic N, Cickusic AJ. Psoriasis and metabolic syndrome. *Med Arch* [en línea]. 2015 [citado 30 Mayo 2020]; 69(2):85–7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4429992/pdf/MA-69-85.pdf>
3. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev* [en línea]. 2015 [citado 30 Jun 2021];16(1):1–12. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.12229>
4. Singh S, Young P, Armstrong AW. An update on psoriasis and metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE* [en línea]. 2017 [citado 30 Mayo 2020];12(7):1–13. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0181039&type=printable>
5. Boechat JL. Psoriatic march, skin inflammation and cardiovascular events – two plaques for one syndrome. *Int J Cardiovasc Sci* [en línea]. 2020 [citado 30 Mayo 2020];33(2):109–11. Disponible en: <https://www.scielo.br/pdf/ijcs/v33n2/2359-4802-ijcs-33-02-0109.pdf>
6. Jadhav N, Nadkarni N, Patil S. A study on the association of psoriasis with metabolic disorders. *J Assoc Physicians India* [en línea]. 2019 [citado 30 Mayo 2020];67(May):52–4. Disponible en: https://www.japi.org/may_2019/10_oa_a_study_on_the_association.pdf
7. Rodríguez-Zúñiga MJM, García-Perdomo HA. Systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and metabolic syndrome. *J Am Acad Dermatol* [en línea]. 2017 [citado 5 Jul 2021];77(4):657-666.e8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962217316663>

8. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol* [en línea]. 2013 [citado 6 Jul 2021];68(4):654–62. doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.015
9. Curcó N, Barriendos N, Barahona MJ, Arteaga C, García M, Yordanov S, et al. Factors influencing cardiometabolic risk profile in patients with psoriasis. *Australas J Dermatol* [en línea]. 2018 [citado 12 Jul 2021];59(2):e93–8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajd.12577>
10. Rodríguez-Zúñiga MJM, Cortez-Franco F, Quijano-Gomero E. Association of psoriasis and metabolic syndrome in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *Actas Dermo-Sifiliográficas* [en línea]. 2017 [citado 5 Jul 2021];108(4):326–34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1578219017300586>
11. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ* [en línea]. 2020 [citado 18 Jun 2021];369:1–15. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1590>
12. Hernández-Vásquez A, Molinari L, Larrea N, Ciapponi A. Psoriasis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [en línea]. 2017 [citado 30 Jun 2021];31(12):1991–8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.14393>
13. Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing?: a 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol* [en línea]. 2013 [citado 30 Jun 2021];168(6):1303–10. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjd.12230>
14. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* [en línea]. 2013 [citado 18 Jun 2021];133(2):377–85. doi: 10.1038/jid.2012.339

15. Iskandar IYK, Parisi R, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Systematic review examining changes over time and variation in the incidence and prevalence of psoriasis by age and gender. *Br J Dermatol* [en línea]. 2021 [citado 30 Jun 2021];184(2):243–58. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.19169>
16. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [en línea]. 2017 [citado 18 Jun 2021];31(2):205–12. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.13854>
17. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk factors for the development of psoriasis. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2019 [citado 30 Jun 2021];20(18):1–14. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/18/4347>
18. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymańska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. *Ann Agric Environ Med* [en línea]. 2020 [citado 30 Jun 2021];27(3):335–42. Disponible en: <http://www.aaem.pl/Environmental-risk-factors-and-epigenetic-alternations-in-psoriasis,112107,0,2.html>
19. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and genetics. *Acta Derm Venereol* [en línea]. 2020 [citado 30 Jun 2021];100(100-year theme: Psoriasis):54–64. Disponible en: https://www.medicaljournals.se/acta/content_files/files/pdf/100/3/5647.pdf
20. Boehncke WH. Etiology and pathogenesis of psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am* [en línea]. 2015 [citado 30 Jun 2021];41(4):665–75. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.013
21. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *J Am Med Assoc* [en línea]. 2020 [citado 30 Jun 2021];323(19):1945–60. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2766169>
22. Lee EB, Wu KK, Lee MP, Bhutani T, Wu JJ. Psoriasis risk factors and triggers. *Cutis* [en línea]. 2018 [citado 30 Jun 2021];102(5):18–20. Disponible en:

https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/Document/November-2018/CT102005018_S.PDF

23. Torsekar R, Gautam M. Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatol Online J* [en línea]. 2017 [citado 3 Ago 2021];8(4):235-245. doi: 10.4103/2229-5178.209622
24. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol* [en línea]. 2006 [citado 3 Ago 2021];54(1):1–15. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(05\)00255-0/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(05)00255-0/fulltext)
25. Barrea L, Nappi F, Di Somma C, Savanelli MC, Falco A, Balato A, et al. Environmental risk factors in psoriasis: the point of view of the nutritionist. *Int J Environ Res Public Health* [en línea]. 2016 [citado 30 Jun 2021];13(7):743. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/13/7/743>
26. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2019 [citado 14 Jul 2021];20(6):1–28. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/6/1475/html>
27. Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G, Albanesi C. Pathogenesis of chronic plaque psoriasis and its intersection with cardio-metabolic comorbidities. *Front Pharmacol* [en línea]. 2020 [citado 14 Jul 2021];11:1–9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00117/full>
28. Feldman S. Psoriasis: epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. En: *Uptodate* [en línea]. 2019 [citado 14 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/psoriasis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis#>
29. Arenas-Gasca R. *Dermatología: atlas, diagnóstico y tratamiento*. 7 ed. Ciudad de México: McGraw-Hill Interamericana; 2019. Capítulo 48. Psoriasis; p. 247-258.

30. Ni X, Lai Y. Keratinocyte: a trigger or an executor of psoriasis? *J Leukoc Biol* [en línea]. 2020 [citado 3 Ago 2021];108(2):485–91. Disponible en: <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/JLB.5MR0120-439R>
31. Blake T, Gullick NJ, Hutchinson CE, Barber TM. Psoriatic disease and body composition: a systematic review and narrative synthesis. *PLoS ONE* [en línea]. 2020 [citado 14 Jul 2021];15(8):1–22. doi: 10.1371/journal.pone.0237598
32. Georgescu SR, Tampa M, Caruntu C, Sarbu MI, Mitran CI, Mitran MI, et al. Advances in understanding the immunological pathways in psoriasis. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2019 [citado 3 Ago 2021];20(3):1–17. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/3/739/htm>
33. Egeberg A, Gisondi P, Carrascosa JM, Warren RB, Mrowietz U. The role of the interleukin-23/Th17 pathway in cardiometabolic comorbidity associated with psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [en línea]. 2020 [citado 16 Jul 2021];34(8):1695–706. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.16273>
34. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* [en línea]. 2007 [citado 15 Jul 2021];370(9583):263–71. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(07\)61128-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(07)61128-3/fulltext)
35. Weigle N, McBane S. Psoriasis. *Am Fam Physician* [en línea]. 2013 [citado 15 Jul 2021];87(9):626–33. Disponible en: <https://www.aafp.org/afp/2013/0501/afp20130501p626.pdf>
36. Félix ND, da Nóbrega MML. Metabolic syndrome: conceptual analysis in the nursing context. *Rev Lat Am Enfermagem* [en línea]. 2019 [citado 21 Jul 2021];27:e3154. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/9Dx8hZFnHW8TZh4XPtshnZc/?lang=en&format=pdf>
37. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* [en línea]. 2018 [citado 20 Jun 2021];20(2). doi: 10.1007/s11906-018-0812-z

38. Pucci G, Alcidi R, Tap L, Battista F, Mattace-Raso F, Schillaci G. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: a review of the literature. *Pharmacol Res* [en línea]. 2017 [citado 3 Ago 2021];120:34–42. doi: 10.1016/j.phrs.2017.03.008
39. Oda E. Historical perspectives of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* [en línea]. 2018 [citado 21 Jul 2021];36(1):3–8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.002
40. Nolan PB, Carrick-Ranson G, Stinear JW, Reading SA, Dalleck LC. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: a pooled analysis. *Prev Med Reports* [en línea]. 2017 [citado 20 Jul 2021];7:211–5. doi: 10.1016/j.pmedr.2017.07.004
41. Gutiérrez-Solis AL, Datta Banik S, Méndez-González RM. Prevalence of metabolic syndrome in Mexico: a systematic review and meta-analysis. *Metab Syndr Relat Disord*. [en línea] 2018 [citado 6 Jul 2021];16(8):395–405. doi: 10.1089/met.2017.0157
42. Ranasinghe P, Mathangasinghe Y, Jayawardena R, Hills AP, Misra A. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the Asia-pacific region: a systematic review. *BMC Public Health* [en línea]. 2017 [citado 6 Jul 2021];17(1):1–9. doi: 10.1186/s12889-017-4041-1
43. Ansarimoghaddam A, Adineh HA, Zareban I, Iranpour S, HosseinZadeh A, Kh F. Prevalence of metabolic syndrome in Middle-East countries: meta-analysis of cross-sectional studies. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [en línea]. 2018 [citado 6 Jul 2021];12(2):195–201. doi: 10.1016/j.dsx.2017.11.004
44. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev Chronic Dis* [en línea]. 2017 [citado 20 Jul 2021];14(6):160287. Disponible en: http://www.cdc.gov/pcd/issues/2017/16_0287.htm
45. Oliveira LVA, Dos Santos BNS, Machado ÍE, Malta DC, Velasquez-Melendez G, Felisbino-Mendes MS. Prevalence of the metabolic syndrome and its components in the Brazilian

- adult population. *Cienc e Saude Coletiva* [en línea]. 2020 [citado 20 Jul 2021];25(11):4269–80. Disponible en: <https://orcid.org/0000-0002-8214-5734>
46. Vishram JKK, Borglykke A, Andreasen AH, Jeppesen J, Ibsen H, Jørgensen T, et al. Impact of age and gender on the prevalence and prognostic importance of the metabolic syndrome and its components in europeans: the MORGAM prospective cohort project. *PLoS ONE* [en línea]. 2014 [citado 21 Jul 2021]; 9(9):e107294. doi:10.1371/journal.pone.0107294
47. Myers J, Kokkinos P, Nyelin E. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. *Nutrients* [en línea]. 2019 [citado 21 Jul 2021]; 11(7):1652. doi: 10.3390/nu11071652
48. Castellano-Castillo D, Moreno-Indias I, Sanchez-Alcoholado L, Ramos-Molina B, Alcaide-Torres J, Morcillo S, et al. Clinical medicine altered adipose tissue dna methylation status in metabolic syndrome: relationships between global dna methylation and specific methylation at adipogenic, lipid metabolism and inflammatory candidate genes and metabolic variables. *J Clin Med* [en línea]. 2019 [citado 21 Jul 2021];8(1):87. doi: 10.3390/jcm8010087
49. Meigs J. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). En: *Uptodate* [en línea]. 2021 [citado 5 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/metabolic-syndrome-insulin-resistance-syndrome-or-syndrome-x>
50. Rodríguez-Monforte M, Sánchez E, Barrio F, Costa B, Flores-Mateo G. Metabolic syndrome and dietary patterns: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr* [en línea]. 2017 [citado 21 Jul 2021];56:925–47. doi: 10.1007/s00394-016-1305-y
51. Roomi MA, Mohammadnezhad M. Prevalence of metabolic syndrome among apparently healthy workforce. *J Ayub Med Coll Abbottabad* [en línea]. 2019 [citado 20 Jul 2021];31(2):252–4. doi: 10.1089/met.2017.0157

52. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* [en línea]. 2018 [citado 21 Jul 2021];36(1):14–20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004
53. Yi Y, An J. Sex differences in risk factors for metabolic syndrome in the Korean population. *Int J Environ Res. Public Health* [en línea]. 2020 [citado 21 Jul 2021];17(24):9513. doi: 10.3390/ijerph17249513
54. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis* [en línea]. 2017 [citado 21 Jul 2021];11(8):215-25. doi: 10.1177/1753944717711379
55. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest* [en línea]. 2019 [citado 21 Jul 2021];129(10):3990–4000. doi: 10.1172/JCI129187.
56. Grandl G, Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin Immunopathol* [en línea]. 2018 [citado 21 Jul 2021]; 40(2):215-224. doi: 10.1007/s00281-017-0666-5
57. Kumari R, Kumar S, Kant R. An update on metabolic syndrome: metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [en línea]. 2019 [citado 21 Jul 2021];13(4):2409–17. doi: 10.1016/j.dsx.2019.06.005
58. Dommermuth R, Ewing K. Metabolic syndrome: systems thinking in heart disease. *Prim Care Clin Off Pract* [en línea]. 2018 [citado 21 Jul 2021];45(1):109–29. doi: 10.1016/j.pop.2017.10.003
59. Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, Herrick CJ, Després JP, Ndumele CE, et al. The Cardiometabolic health alliance working toward a new care model for the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* [en línea]. 2015 [citado 21 Jul 2021];66(9):1050–67. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109715043089>

60. Fanning E, O'Shea D. Genetics and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* [en línea]. 2018 [citado 21 Jul 2021];36(1):9–13. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.003
61. Salunke AS, Nagargoje MV, Belgaumkar VA, Tolat SN, Chavan RB. Association of metabolic syndrome in chronic plaque psoriasis patients and their correlation with disease severity, duration and age: a case control study from Western Maharashtra. *J Clin Diagnostic Res* [en línea]. 2017 [citado 7 Jul 2021];11(8):WC06-WC10. Disponible en: https://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2017&volume=11&issue=8&page=WC06&issn=0973-709x&id=10348
62. Fernández-Armenteros JM, Gómez-Arbonés X, Buti-Soler M, Betriu-Bars A, Sanmartin-Novell V, Ortega-Bravo M, et al. Psoriasis, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors: a population-based study. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [en línea]. 2019 [citado 7 Jul 2021];33(1):128–35. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.15159>
63. Man W, Chan M, Yew YW, Seng T, Theng C, Liew CF, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis : a cross-sectional study in Singapore. *Singapore Med J* [en línea]. 2020 [citado 12 Jul 2021];61(4):194–199. Disponible en: <http://www.smj.org.sg/article/prevalence-metabolic-syndrome-patients-psoriasis-cross-sectional-study-singapore>
64. Girisha BS, Thomas N. Metabolic syndrome in psoriasis among urban south indians: a case control study using SAM-NCEP criteria. *J Clin Diagnostic Res* [en línea]. 2017 [citado 7 Jul 2021];11(2):WC01–4. Disponible en: https://jcdr.net/article_fulltext.asp?issn=0973-709x&year=2017&volume=11&issue=2&page=WC01&issn=0973-709x&id=9376
65. Gui XY, Yu XL, Jin HZ, Zuo YG, Wu C. Prevalence of metabolic syndrome in Chinese psoriasis patients: a hospital-based cross-sectional study. *J Diabetes Investig* [en línea]. 2018 [citado 6 Jul 2021];9(1):39–43. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdi.12663>
66. Paschoal RS, Cardili RN, Silva DA. Metabolic syndrome, C-reactive protein and cardiovascular risk in psoriasis patients: a cross-sectional study. *An Bras Dermatol* [en

- línea]. 2018 [citado 12 Jul 2021];93(2):222–8. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/abd/a/mY5Qchk3jwV4cTyZfpGt9GL/?lang=en>
67. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* [en línea]. 2015 [citado 3 Ago 2021];74(3):480–9. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/74/3/480.long>
68. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol* [en línea]. 2014 [citado 16 Jul 2021];32(3):343–50. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.001
69. Ryan C, Kirby B. Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities. *Dermatol Clin* [en línea]. 2015 [citado 20 Jul 2021];33(1):41–55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733863514001107?via%3Dihub>
70. Menter A, Krueger GG, Paek SY, Kivelevitch D, Adamopoulos IE, Langley RG. Interleukin-17 and interleukin-23: a narrative review of mechanisms of action in psoriasis and associated comorbidities. *Dermatol Ther* [en línea]. 2021 [citado 16 Jul 2021];11(2):385–400. doi: 10.1007/s13555-021-00483-2
71. Furue M, Tsuji G, Chiba T, Kadono T. Cardiovascular and metabolic diseases comorbid with psoriasis: beyond the skin. *Intern Med* [en línea]. 2017 [citado 20 Jul 2021];56(13):1613–9. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine/56/13/56_56.8209/_pdf/-char/en
72. Lockshin B, Balagula Y, Merola JF. Interleukin 17, inflammation, and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* [en línea]. 2018 [citado 16 Jul 2021];79(2):345–52. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.040
73. Shlyankevich J, Mehta NN, Krueger JG, Strober B, Gudjonsson JE, Qureshi AA, et al. Accumulating evidence for the association and shared pathogenic mechanisms between psoriasis and cardiovascular-related comorbidities. *Am J Med* [en línea]. 2014 [citado 20

Jul 2021];127(12):1148–53. Disponible en: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(14\)00688-3/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(14)00688-3/fulltext)

74. Woo YR, Park CJ, Kang H, Kim JE. The risk of systemic diseases in those with psoriasis and psoriatic arthritis: from mechanisms to clinic. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2020 [citado 20 Jul 2021];21(19):1–27. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/19/7041>
75. Gisondi P, Fostini AC, Fossà I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* [en línea]. 2018 [citado 14 Jul 2021];36(1):21–8. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.005

ANEXOS

ANEXO 1 Matriz consolidativa de tipos de datos de buscadores y términos utilizados

Tabla 1. Matriz consolidativa de tipos de datos de buscadores y términos utilizados

DeCS	MeSH	Calificadores	Conceptos relacionados	Operadores lógicos
"psoriasis", "síndrome metabólico", "resistencia a la insulina", "obesidad", "dislipidemia", "hipertensión", "comorbilidades"	"psoriasis", "metabolic syndrome", "insuline resistance", "obesity", "dyslipidemia", "hypertension", "comorbidities"	Enfermedades de la piel y tejido conjuntivo, Enfermedades cutáneas papuloescamosas, Enfermedades nutricionales y metabólicas	"epidemiología", "factores de riesgo", "fisiopatología" "manifestaciones clínicas"	AND "Psoriasis" AND "Metabolic syndrome", "Psoriasis" AND "Comorbidities", "Psoriasis" AND "Insuline resistance", "Psoriasis" AND "Obesity", "Psoriasis" AND "Dyslipidemia", "Psoriasis" AND "Hypertension" NOT "Psoriasis" NOT "Tinea", "Psoriasis" NOT "Dermatitis, Contact", "Psoriasis" NOT "Eczema" OR "Psoriasis" OR "Palmoplantaris Pustulosis", "Psoriasis" OR "Psoriasis", "Psoriasis" OR "Pustulosis of Palms and Soles"

Fuente: Construcción propia

ANEXO 2. Matriz consolidativa de tipos de artículos utilizados según tipo de estudio, buscadores y términos.

Tabla 2. Matriz consolidativa de tipos de artículos utilizados según tipo de estudio, buscadores y términos.

Tipo de estudio	Buscador	Términos utilizados	Número de resultados	
Todos los artículos	Hinari	"Psoriasis" AND "Metabolic syndrome" [MeSH]	4,847	
		"Psoriasis" AND "Síndrome metabólico" [DeCS]	125	
	PubMed	"Psoriasis" AND "Metabolic syndrome" [MeSH]	773	
		"Psoriasis" AND "Síndrome metabólico" [DeCS]	9	
	Google Scholar	"Psoriasis" AND "Metabolic syndrome" [MeSH]	24,100	
		"Psoriasis" AND "Síndrome metabólico" [DeCS]	1,500	
	UpToDate	"Psoriasis" AND "Metabolic syndrome" [MeSH]	10	
		"Psoriasis" AND "Síndrome metabólico" [DeCS]	0	
	Revisión sistemática	PubMed	"Psoriasis" AND "Metabolic syndrome" [MeSH]	21
			"Psoriasis" AND "Síndrome metabólico" [DeCS]	2
Google Scholar		"Psoriasis" AND "Metabolic syndrome" [MeSH]	7,400	
		"Psoriasis" AND "Síndrome metabólico" [DeCS]	345	
Metaanálisis	PubMed	"Psoriasis" AND "Metabolic"	16	

		syndrome" [MeSH]	
		"Psoriasis" AND "Síndrome metabólico" [DeCS]	2
	Google Scholar	"Psoriasis" AND "Metabolic syndrome" [MeSH]	7,350
		"Psoriasis" AND "Síndrome metabólico" [DeCS]	306
	PubMed	"Psoriasis" AND "Metabolic syndrome" [MeSH]	14
		"Psoriasis" AND "Síndrome metabólico" [DeCS]	0
Ensayos clínicos controlados	Google Scholar	"Psoriasis" AND "Metabolic syndrome" [MeSH]	823
		"Psoriasis" AND "Síndrome metabólico" [DeCS]	18
	PubMed	"Psoriasis" AND "Metabolic syndrome" [MeSH]	38
		"Psoriasis" AND "Síndrome metabólico" [DeCS]	0
Estudios de casos y controles	Google Scholar	"Psoriasis" AND "Metabolic syndrome" [MeSH]	3,730
		"Psoriasis" AND "Síndrome metabólico" [DeCS]	135
	PubMed	"Psoriasis" AND "Metabolic syndrome" [MeSH]	1
Serie de casos		"Psoriasis" AND "Síndrome metabólico" [DeCS]	0

Reporte de casos	Google Scholar	"Psoriasis" AND "Metabolic syndrome" [MeSH]	1,140
		"Psoriasis" AND "Síndrome metabólico" [DeCS]	35
	PubMed	"Psoriasis" AND "Metabolic syndrome" [MeSH]	22
		"Psoriasis" AND "Síndrome metabólico" [DeCS]	0
	Google Scholar	"Psoriasis" AND "Metabolic syndrome" [MeSH]	1,550
		"Psoriasis" AND "Síndrome metabólico" [DeCS]	59

Fuente: Construcción propia

ANEXO 3. Matriz consolidativa de libros de textos utilizados

Tabla 3. Matriz consolidativa de libros de textos utilizados

Tema del libro	Acceso	Localización (en línea)	Total de libros/documentos	Número de documentos utilizados
Libro de texto de Dermatología	-----	-----	-----	1

Fuente: Construcción propia.

ANEXO 4. Criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico.

Tabla 4. Criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico

Parámetros	NCEP ATP III 2005*	IDF 2009	EGIR 1999	OMS 1999	AACE 2003
Requeridos			Resistencia a la insulina o hiper-insulinemia en ayunas (≥ 75 percentil del valor de referencia específico del laboratorio)	Resistencia a la insulina ≥ 75 percentil ^A ; glucosa en ayunas ≥ 7110 mg/dL; glicemia a las 2 horas ≥ 140 mg/dL	Alto riesgo de resistencia a la insulina ^o o IMC ≥ 25 kg/m ² o circunferencia abdominal ≥ 102 cm(hombres) u ≥ 88 cm(mujeres)
Número de anomalías	≥ 3 de:	≥ 3 de:	≥ 2 de:	≥ 2 de:	≥ 2 de:
Glucosa	Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL	Glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dL o diagnóstico previo de diabetes	Glucosa en ayunas de 100 mg/dLa 125 mg/dL		Glucosa en ayunas de ≥ 110 mg/dL; glucosa a las 2 horas ≥ 140 mg/dL
Colesterol HDL	< 40 mg/dL (hombres); < 50 mg/dL (mujeres) o tratamiento farmacológico para colesterol HDL bajo	< 40 mg/dL (hombres); < 50 mg/dL (mujeres) o tratamiento farmacológico para colesterol HDL bajo	< 40 mg/dL	< 35 mg/dL (hombres); < 40 mg/dL (mujeres)	< 40 mg/dL (hombres); < 50 mg/dL (mujeres)
Triglicéridos	≥ 150 mg/dL o bajo tratamiento por triglicéridos elevados	≥ 150 mg/dL o bajo tratamiento por triglicéridos elevados	≥ 180 mg/dL o tratamiento para dislipidemia	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL

	Circunferencia abdominal	Circunferencia abdominal	Circunferencia abdominal	Radio cintura/cadera >0.9	
Obesidad	≥102cm(hombres) o ≥88cm (mujeres)	≥94cm (hombres) o ≥80cm (mujeres)	≥94cm (hombres) o ≥80cm (mujeres)	(hombres) o >0.85 (mujeres) o IMC ≥30 kg/m ²	
		≥130/85 mmHg o tratamiento farmacológico para hipertensión	≥140/90 mmHg o tratamiento farmacológico para hipertensión	≥140/90 mmHg	≥130/85 mmHg

Fuente: Meigs J. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). En: Uptodate [en línea]. 2021 [citado 5 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/metabolic-syndrome-insulin-resistance-syndrome-or-syndrome-x>

NCEP: National Cholesterol Education Program; IDF: International Diabetes Federation; EGIR: Group for the Study of Insulin Resistance; OMS: Organización Mundial de la Salud; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; HDL: Lipoproteína de alta densidad

*Criterios de mayor acuerdo para síndrome metabólico. Notar que la obesidad abdominal no es un prerrequisito para el diagnóstico; la presencia de cualquiera de 3 de los 5 criterios de riesgo constituye el diagnóstico de síndrome metabólico.

^ΔResistencia a la insulina medida utilizando clamp de insulina

[◊] El riesgo alto de presentar resistencia a la insulina está indicado por al menos 1 de los siguientes: diagnóstico de enfermedad cardiovascular, hipertensión, síndrome de ovario poliquístico, esteatohepatitis no alcohólica o acantosis nigricans; historia familiar de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión o enfermedad cardiovascular; historia de diabetes gestacional o intolerancia a la glucosa; etnia no caucásica; estilo de vida sedentario; IMC 25 kg/m² or circunferencia abdominal 94 cm (hombres) u 80 cm (mujeres); y edad ≥40 años.

SIGLARIO

(Según orden de aparición.)

Español:

SM	Síndrome Metabólico
PASI	Índice de severidad del área de Psoriasis
IC	Intervalo de confianza
DeCS	Descriptores en Ciencias de la Salud
RAE	Real Academia Española
OMS	Organización Mundial de la Salud
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
PSORS1, 2, 3, 4	Locus susceptible a Psoriasis 1, 2, 3, 4
HLA	Antígeno leucocitario humano
CARD14	Miembro de la familia del dominio de reclutamiento de caspasa 14
NF- κ B	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
NGF	Factor de Crecimiento Nervioso
IFN- α	Interferón alfa
IFN- β	Interferón beta
IL	Interleucina
AMPc	Adenosina monofosfato cíclica
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
IMC	Índice de masa corporal
CPA	Células presentadoras de antígenos
AMPs	Péptidos antimicrobianos
TLR	Receptores tipo Toll
CDp	Células dendríticas plasmocitoides
CDm	Células dendríticas mieloides
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
KGF	Factor de crecimiento queratinocítico
IGF	Factor de crecimiento tipo insulínico
FCF	Factor de crecimiento de fibroblastos
JAK-STAT	Vía de señalización Janus-cinasas-transductores de la señal y activadores de la transcripción
ICAM-1	Moléculas de adhesión endoteliales
CDC	Centro de Control y Prevención de Enfermedades
CAV-1	Gen caveolin-1
GLUT4	Glucotransportadores 4
ATP	Adenosina trifosfato
RI	Resistencia a la insulina
SRA	Sistema Renina-Angiotensina
Ang II	Angiotensina II
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
ROS	Especies reactivas de oxígeno
LOX-1	Receptor de la lipoproteína de baja densidad oxidado tipo lectina 1
AN	Acantosis nigricans
BSA	Área de superficie corporal

Treg	Células T reguladoras
TGFβ	Factor de crecimiento transformante beta

Inglés:

OR	Odds ratio
ORC	Odds ratio combinado
MeSH	Medical Subject Headings
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
IDF	International Diabetes Federation
HDL	High density lipoprotein
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
LDL	Low density lipoprotein