

Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con psoriasis grave

PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENS WITH SEVERE PSORIASIS

Salvador Arias Santiago (1), José Carlos Ruiz Carrascosa (1), María Sierra Girón Prieto (1), Francisco Almazán Fernández (1), Ramón Naranjo Sintés (1)

1) Servicio de Dermatología, Hospital Clínico San Cecilio de Granada, España.

Resumen

Introducción: Recientemente se ha descrito un incremento del riesgo cardiovascular en los pacientes con psoriasis como ocurre en otras enfermedades inflamatorias crónicas. La liberación de gran cantidad de citoquinas proinflamatorias implicadas en la patogenia de la psoriasis podrían estar relacionadas con la enfermedad cardiovascular. Se pretende mediante un estudio de casos y controles analizar el perfil de riesgo cardiovascular de aquellos pacientes con psoriasis grave (PASI >10 y BSA >10%).

Pacientes y métodos: Se han incluido en el estudio cincuenta pacientes con psoriasis grave (PASI >10 y BSA >10%) en seguimiento por la Unidad de Psoriasis del Servicio de Dermatología del Hospital Clínico San Cecilio, durante el período comprendido desde Noviembre de 2008 a Marzo de 2009 y cincuenta controles con edad y sexo similar. En ambos grupos se estudiaron los criterios de síndrome metabólico que propone la ATP-III (obesidad, trigliceridemia, HDL-C, tensión arterial y glucemia).

Resultados: El 44,2% de los pacientes con psoriasis presenta criterios de síndrome metabólico frente al 17,5% de los controles (P < 0,01). Los valores medios de perímetro abdominal (104 vs 92 cm) trigliceridemia (127 vs 97 mg/dl) y tensión arterial diastólica (88,4 vs 70,1 mmHg) y sistólica (144.1 vs 116,4 mmHg) fueron estadísticamente superiores para el grupo de pacientes con psoriasis.

Conclusiones: La elevada frecuencia con la que se presenta el síndrome metabólico en los pacientes con psoriasis grave hace necesario la realización de un screening en este grupo para detectar precozmente a aquellos individuos en riesgo e iniciar tratamiento preventivo antes de que se establezca la enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Psoriasis grave, síndrome metabólico, obesidad abdominal, dislipemia, hipertensión arterial.

Abstract

Introduction: Recently an increased cardiovascular risk in psoriatic patients has been described as in other chronic inflammatory diseases. The release of large amounts of pro-inflammatory cytokines involved in the pathogenesis of psoriasis could be related to cardiovascular disease. The main objective of this case-control study was to analyze the cardiovascular risk profile of patients with severe psoriasis (PASI > 10 and BSA > 10%).

Patients and methods: Fifty patients with severe psoriasis have been included in the study (PASI > 10 and BSA > 10%) attending Psoriasis Unit of the Dermatology Service at San Cecilio Hospital, during the period from November 2008 to March 2009 and fifty controls with similar age and sex. In both groups the metabolic syndrome criteria proposed by the ATP-III (obesity, triglycerides, HDL-C, blood pressure and blood glucose) were studied.

Results: 44.2% of psoriatic patients presented metabolic syndrome compared to 17.5% in controls (P < 0.01). The mean values of waist circumference (104 vs. 92 cm) triglycerides (127 vs. 97 mg /dl) and diastolic blood pressure (88.4 vs. 70.1 mmHg) and systolic blood pressure (144.1 vs. 116.4 mmHg) were statistically superior in the group of patients with psoriasis.

Conclusions: The high frequency of metabolic syndrome in patients with severe psoriasis support the implementation of screening in this group for an early detection of those individuals at risk and initiate preventive treatment prior to the establishment of cardiovascular disease.

Key words: severe psoriasis, metabolic syndrome, abdominal obesity, dyslipidaemia, hypertension.

1. Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a la piel y sus anejos. Es un proceso poligénico de alta prevalencia (1) (1-2% de la población) y se caracteriza por la presencia de placas eritemato-descamativas bien delimitadas, localizadas en codos, rodillas o región glútea aunque en ocasiones se producen brotes que afectan a casi toda la superficie cutánea.

El impacto de la psoriasis sobre la calidad de vida de los pacientes es muy significativo, debido a la morbilidad que ocasiona la propia enfermedad y la presencia de comorbilidades asociadas. Recientemente se ha descrito un incremento del riesgo cardiovascular (2) en los pacientes con psoriasis como ocurre en otras enfermedades inflamatorias crónicas como el lupus eritematoso o la artritis reumatoide. El conocimiento de la fisiopatología de la psoriasis, ha demostrado que están implicados los linfocitos T liberando gran cantidad de citoquinas (3) (TNF- α , IL8, IL6, IL17, IL1, IL23) responsables de la formación de las lesiones de psoriasis. Esto ha permitido el diseño de fármacos que bloquean estas señales inflamatorias con muy buenos resultados clínicos. Además se ha comprobado que algunas de la citoquinas implicadas en la patogenia de la psoriasis también lo están en la enfermedad cardiovascular (4).

El objetivo del presente estudio es conocer la prevalencia del síndrome metabólico según los criterios de la ATP-III (Adult Treatment Panel III) en los pacientes con psoriasis grave (PASI > 10 y BSA > 10%) en relación con un grupo control de edad y sexo similar.

2. Materiales y métodos

2.1 Sujetos de estudio

Estudio observacional analítico retrospectivo de casos y controles, con casos prevalentes. El ámbito del estudio es hospitalario y los controles se seleccionaron por densidad en el tiempo. El área de influencia es la del Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada. Se reclutaron pacientes del Servicio de Dermatología durante el periodo Noviembre de 2008 a Marzo de 2009. El grupo de casos está formado por sujetos con psoriasis grave que requieran tratamiento sistémico clásico o con nuevos fármacos biológicos (metotrexate, ciclosporina, acitrerino, PUVA, etanercept,

infiximab, adalimumab). Se establecieron los siguientes criterios de inclusión: presencia de psoriasis en placa o eritrodérmico, diagnosticado clínicamente o por estudios histológicos con Psoriasis Area and Severity Index superior a 10 (PASI > 10) y Body Surface Area superior a 10% (BSA > 10%), edad mayor a 18 años y aceptación para participar en el estudio (consentimiento informado). Los criterios de exclusión considerados fueron la presencia de una enfermedad neoplásica salvo el cáncer cutáneo no melanoma y el rechazo a participar en el estudio. El grupo control está formado por pacientes dermatológicos que acuden a las consulta por otro motivo, con edad superior a los 18 años que aceptaron participar en el estudio y sin enfermedad neoplásica asociada. En el análisis previo del tamaño muestral para una precisión del 1% y con un nivel de confianza al 95% se recomienda que cada grupo esté formado por al menos cincuenta pacientes.

2.2 Parámetros analizados

Se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, antecedentes de enfermedades cutáneas o de otras enfermedades como la presencia de artritis psoriásica, forma clínica de psoriasis, antecedentes familiares de la misma, tiempo de evolución, afectación ungueal, tratamientos realizados (corticoides tópicos, derivados de la vitamina D, queratolíticos, ciclosporina, metotrexate, PUVA, acitretino, infiximab, adalimumab, etanercept, efalizumab...), consumo de fármacos para otras enfermedades (hipolipemiantes, hipotensores, antidiabéticos, anticoagulantes). Antecedentes personales y familiares de patología cardiovascular (padre antes de los 55 años y el la madre antes de los 65 años), realización de ejercicio físico, consumo de alcohol (>40 g/día) y tabaquismo (>5 cigarros/día). Se determinó del peso (kg) y la talla (m) para calcular el Índice de Masa Corporal (Kg/m²); el perímetro abdominal (cm) que constituye un elemento esencial en el síndrome metabólico y la medida de la tensión arterial que se realizó en dos ocasiones en un intervalo de 10 minutos, hallándose el valor medio. Se calculó el valor el PASI y del BSA como índices de severidad de la psoriasis, teniendo en cuenta los valores máximos alcanzados por los pacientes. La presencia de síndrome metabólico se realizó siguiendo los criterios de la ATP-III, tres o más de los siguientes:

obesidad abdominal superior a 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres, hipertrigliceridemia superior a 150 mg/dl, descenso del HDL-C por debajo de 40 mg/dl en varones e inferior a 50 mg/dl en mujeres, tensión arterial superior a 130/80 mmHg o valores de glucemia basal superiores a 110 mg/dl.

2.3 Estudio estadístico

Para el análisis estadístico de las diferencias cualitativas entre las variables de estudio, se utilizaron tablas de contingencia con el estadístico de 2 (chi-cuadrado) de Pearson y test exacto de Fisher, cuando no se cumplan las condiciones para aplicar el test anterior. En el caso de variables cuantitativas se realizará un estudio de comparación de medias mediante la t-student, previo análisis de la condición de normalidad con el test de Shapiro-Wilk y el test de Levene para el estudio de las varianzas, mediante el programa estadístico SPSS 15.0. En todo el análisis, se considerarán diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

3. Resultados

3.1 Características clínicas de los pacientes

Se han estudiado un total de 100 pacientes, la mitad de ellos con psoriasis grave y el resto constituye el grupo control.

La distribución por sexos en ambos grupos fue muy similar (32 varones y 18 mujeres en cada uno de los grupos). El tiempo medio de duración de la enfermedad en los pacientes con psoriasis fue de 17 años y el 32,4% de ellos presentaban manifestaciones articulares que requerían seguimiento por el servicio de Reumatología.

La afectación ungueal se observó en el 50% de los pacientes. Se objetivó una asociación estadística entre la presencia de psoriasis y los antecedentes personales de la misma (47,3% vs 7,14% $P < 0,001$ OR 12,6, intervalo de confianza IC 95%: 2,6-60,5). El valor medio de los valores del PASI y BSA máximo que fue de 19,6 y 27,5% respectivamente. Ambos grupos presentaron características similares, la edad media no mostró diferencias significativas, 45,7 años en casos y 43,2 años en controles

($P=0,44$). En relación a la talla, consumo de fármacos (antihipertensivos, antidiabéticos, hipolipemiantes) antecedentes personales o familiares de patología cardiovascular no hubo diferencias significativas. Tampoco en el consumo de alcohol, tabaco o sedentarismo. Sin embargo el peso y el IMC fueron significativamente superiores en pacientes con psoriasis (Tabla 1).

	Pacientes	Controles	Valor P	
Peso (kg)	83,6 (14,1)	73,3 (12,4)	0,0002	
IMC (kg/m²)	29,0 (3,7)	25,9 (3,3)	<0,0001	
Talla (cm)	169,7 (8,3)	167,4 (7,9)	0,159	
Antihipertensivos (%)	8%	4%	0,67	
Antidiabéticos orales (%)	4%	2%	0,9	
Hipolipemiantes (%)	8%	2%	0,35	
Antecedentes personales coronarios (%)	2%	2%	0,47	
AF patología CV (%)	Paternos	6%	6%	0,67
	Maternos	-	-	-
Sedentarismo (%)	65,7%	64,2%	0,9	
Tabaquismo (>5 cigarros/día)	36,8%	25%	0,27	
Consumo de Alcohol (>40 g/día)	42,1%	32,1%	0,40	

Tabla 1: Valores medios y de desviación estándar de peso (Kg), índice de masa corporal (Kg/m²) y talla (cm) en pacientes con psoriasis grave y grupo control. Resultados del Test de Student (Valor P). Porcentaje de fármacos, antecedentes personales y familiares de patología cardiovascular, sedentarismo, tabaquismo y consumo de alcohol. Resultados de Chi cuadrado (Valor P).

En relación a los tratamientos sistémicos para la psoriasis el más empleado fue el metrotexate (73%) seguido del acitretino (33%) etanercept (30%) PUVA (23%) Infliximab (20%) ciclosporina (20%) efalizumab (16%) y adalimumab (6,6%).

3.2 Prevalencia de síndrome metabólico

El síndrome metabólico definido por la presencia de 3 o más de los factores descritos por la ATP-III se presentó en el 44,2% de los pacientes con psoriasis frente al 17,5% de los controles. Esta diferencia fue estadísticamente significativa según el test exacto de Fisher

($P < 0,01$, $OR = 4,12$; IC 95% de 1,6-10,5). Los valores de obesidad abdominal, tensión arterial sistólica y diastólica y triglicéridos fueron estadísticamente superiores en los pacientes con psoriasis en relación al grupo control, además el HDL-C también fue inferior en los pacientes con psoriasis de forma estadísticamente significativa como se recoge en la tabla 2.

	Psoriasis	Media	Valor P
Obesidad	SI	104,76 (8,9)	<0,0001
	NO	92,88 (8,6)	
Triglicéridos	SI	127,6 (60)	0,015
	NO	97,5 (62,1)	
HDL-C	SI	48,51 (19,2)	0,035
	NO	57,09 (21,4)	
TAS	SI	144,15 (16,3)	0,0001
	NO	116,48 (12,4)	
TAD	SI	88,42 (11,4)	0,0001
	NO	70,14 (9,7)	
Glucemia	SI	93,78 (18,7)	0,38
	NO	88,08 (17,4)	

Tabla 2: Análisis independiente de cada uno de los factores que integran el síndrome metabólico. Valores medios y desviación estándar de obesidad abdominal (cm), triglicéridos (mg/dl), HDL-C (mg/dl), tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg) y glucemia (mg/dl). Valores de P calculados con T-student.

En cambio los valores de glucemia no mostraron diferencias en ambos grupos. Los valores de LDL colesterol y de colesterol total tampoco mostraron diferencias (113 vs 112 mg/dl y 186 vs 185 mg/dl respectivamente, $P > 0,05$).

4. Discusión

En el presente trabajo se ha demostrado una mayor prevalencia de síndrome metabólico según los parámetros de la ATP-III en los pacientes con psoriasis grave en relación al grupo control.

A pesar de que en 1973 Mc Donald(5) publicase un estudio que identificaba una relación entre

pacientes hospitalizados por psoriasis y el incremento de mortalidad por causas cardíacas, no ha sido hasta hace unos años cuando ha comenzado a analizarse con importantes estudios esta asociación. Pearce (6) en 2005 publicó un estudio con 753 pacientes hospitalizados por psoriasis en los que encontraron un incremento de diabetes, dislipemia, hipertensión y cardiopatía coronaria. Sommer (7) planteó un estudio similar comparando con un grupo control de pacientes intervenidos por melanoma donde se detectó un incremento del riesgo relativo en pacientes psoriásicos para los mismos parámetros. Mallbris (8) determinó que el incremento del riesgo cardiovascular no sólo era mayor en los sujetos con psoriasis grave que requerían hospitalización, sino que además era mayor en sujetos jóvenes (sobre todo entre 20 y 39 años).

Se han planteado algunos estudios con mayor número de pacientes, realizados generalmente de forma retrospectiva y a partir de bases de datos que también han demostrado un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular o bien de algunos de los criterios de síndrome metabólico como los de Neimann (9) y Shapiro (10). La resistencia a la insulina y la intolerancia a la sobrecarga de glucosa oral fueron estudiadas por Ucak (11), encontrando valores patológicos en los sujetos con psoriasis en relación con el grupo control. Nosotros no hemos detectado valores de glucemia superiores en el grupo de psoriásicos. Gelfand (12) realizó un estudio en el Reino Unido con un grupo muy importante de pacientes, en el que describe a la psoriasis grave como un factor de riesgo independiente para el infarto de miocardio.

Sólo dos estudios (Sommer (7) y Gisondi (13) han analizado la prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con psoriasis, en uno de ellos utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud y en otro los de la ATP-III con odds ratios superiores para los pacientes con psoriasis (1,65 en el caso de los criterios ATP-III y 5,29 en los criterios OMS). Nosotros hemos detectado una prevalencia superior con los criterios de la APT-III en pacientes psoriásicos (42% con una OR

de 4,12). Además en el análisis independiente hemos constatado un incremento de perímetro abdominal, que se apoya en los valores de peso más elevados y del índice de masa corporal.

En estos pacientes se produce una redistribución abdominal de grasa que se relaciona con la mayor prevalencia de síndrome metabólico y de ateromatosis carotídea. En la relación al perfil lipídico hemos observado unas cifras mayores de triglicéridos e inferiores de HDL colesterol en los pacientes con psoriasis con significación estadística. Sin embargo no hubo diferencias en los valores de LDL-C y colesterol total. Las cifras tensionales medias diastólica y sistólica fueron también superiores para este grupo de pacientes. La relación entre el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular está bien documentada por lo que es necesario iniciar un tratamiento preventivo en estos pacientes antes de que se instaure la enfermedad cardiovascular sintomática.

Además algunos estudios han encontrado una mayor frecuencia de tabaquismo, EPOC, alcoholismo o cirrosis en pacientes con psoriasis si se comparan con otros pacientes dermatológicos (Mrowietz (14), Poikolainen (15), Herron (16), Naldi(17)). Sin embargo nosotros no hemos detectado diferencias en relación al tabaquismo, sedentarismo o consumo de alcohol.

Estudios recientes sobre patogenia de la psoriasis consideran una enfermedad de predominio Th1 con liberación de TNF- α , IL-3, IL-6, GM-CSF, INF- γ que se han relacionado con la proliferación epidérmica, mientras que la IL-8 se ha implicado con el incremento de neutrófilos en la piel enferma (18).

Estas citoquinas se han implicado en la patogenia de la enfermedad cardiovascular (4). El TNF- α se relaciona con la resistencia a la insulina, elemento clave del síndrome metabólico y la hipertensión (19). De esta forma se podría explicar que tratamientos que reducen el TNF- α como la terapia biológica, puedan conseguir una reducción del perfil de riesgo cardiovascular aunque aún no hay estudios que lo demuestren en psoriasis, si parece que ocurre en pacientes con artritis

reumatoide (20). Además hoy se sabe que la obesidad abdominal que juega un papel muy importante en el síndrome metabólico, se comporta como un verdadero órgano endocrino, liberando IL-6 y TNF- α así como otros factores proinflamatorios (4), que pueden participar en el mantenimiento de dicho síndrome e influir en la patogenia de la psoriasis. Recientemente se ha estudiado el papel de la IL-17, producida por los Th17 y se ha determinado su aumento en la placa de psoriasis (21). También se relaciona directamente con el aumento de otras citoquinas como proinflamatorias como IL8, TNF- α , IL1, IL6.

En plasma se han hallado niveles más elevados de IL-17, IL6, IL8 en sujetos con psoriasis y otras enfermedades inflamatorias crónicas así como en los individuos que han sufrido un infarto de miocardio o que tienen una angina de pecho. Sin embargo aún no se han publicado estudios que analicen los niveles de citoquinas en pacientes con psoriasis y enfermedad cardiovascular precoz.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones en relación al tamaño muestral o el análisis común del riesgo cardiovascular en hombres y mujeres. Sin embargo ha mostrado un incremento de la prevalencia del síndrome metabólico en los pacientes con psoriasis grave.

La necesidad de realizar un screening cardiovascular en los pacientes con psoriasis es cada vez más importante, la determinación de los criterios de síndrome metabólico puede estimar mediante parámetros clínicos el riesgo cardiovascular de un paciente con psoriasis e iniciar un tratamiento preventivo si es necesario.

Referencias

1. Ferrandiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smadia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project:Phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:20-3.

2. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, Crane MM, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatolog Treat*. 2005;16(5-6):319-23.

3. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 94–100.
4. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol*. 2008 Aug; 159 Suppl 2: 10-7
5. McDonald CJ, Calabresi P. Occlusive vascular disease in psoriatic patients. *N Engl J Med*. 1973; 26;288(17): 912
6. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, Crane MM, Balkrishnan R, Fleischer AB Jr, et al. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatolog Treat*. 2005; 16(5-6): 319-23.
7. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006; 298(7): 321-8.
8. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekblom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol*. 2004; 19(3): 225-30
9. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55(5): 829-35
10. Shapiro J, Cohen AD, David M, Hodak E, Chodik G, Viner A. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56(4): 629-34.
11. Ucak S, Ekmekci TR, Basat O, Koslu A, Altuntas Y. Comparison of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 May; 20(5): 517-22
12. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2007 Dec; 143(12): 1493-9
13. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007 Jul; 157(1): 68-73
14. Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. 2006 Dec; 298(7): 309-19.
15. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 1999 Dec; 135(12): 1490-3
16. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005 Dec; 141(12): 1527-34.
17. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005 Jul; 125(1): 61-7.
18. Prinz C. Psoriasis vulgaris, a sterile antibacterial skin reaction, mediated by cross-reactive T-cells? An immunological view on the pathophysiology of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001; 26: 326-32
19. Puig-Sanz L. La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica? *Actas Dermosifiliogr*. 2007; 98: 396-402 401
20. Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005; 32: 1213-8.
21. Asarch A, Barak O, Loo DS, Gottlieb AB. Th17 cells: a new paradigm for cutaneous inflammation. *J Dermatolog Treat*. 2008; 19(5): 259-66.