

Hiperuricemia y psoriasis. Nuevas implicaciones de una vieja relación

Hyperuricemia and psoriasis. An old relationship with new implications

Adameck Abraham Hernández Collazo¹, Guadalupe Villanueva Quintero², Anabell Alvarado Navarro³,
Eduardo David Poletti Vázquez⁴

¹ Residente de dermatología, Instituto Dermatológico "Dr. José Barba Rubio", Zapopan, Jalisco

² Subdirector médico y jefe de clínica de psoriasis, Instituto Dermatológico "Dr. José Barba Rubio", Zapopan, Jalisco

³ Doctor en inmunología, investigador, Centro de Investigación en Inmunología y Dermatología del Instituto Dermatológico "Dr. José Barba Rubio", Zapopan, Jalisco

⁴ Profesor, cátedras teórica y práctica de medicina interna y dermatología, Universidad Autónoma de Aguascalientes y Universidad Cuauhtémoc, plantel Aguascalientes

RESUMEN

Desde 1958, el estudio de la hiperuricemia en pacientes con psoriasis ha sido controvertido. Actualmente esta relación se debe vigilar por el desarrollo de complicaciones vinculadas con la elevación del ácido úrico: mayor evolución de hiperuricemia asintomática a variantes clínicas de gota (artritis, tofos, litiasis renoureteral), predisposición al desarrollo de artritis psoriásica por reactividad cruzada articular a los cristales de urato amorfo y aumento del riesgo cardiovascular. Estos hallazgos sugieren la necesidad de medir el ácido úrico en los pacientes con psoriasis de reciente diagnóstico y llevar a cabo controles periódicos que evalúen la mejoría y evolución de la enfermedad. La investigación de hiperuricemia en psoriasis es prometedora como escala pronóstica y de predicción de riesgo cardiovascular y renal.

PALABRAS CLAVE: psoriasis, hiperuricemia, ácido úrico.

ABSTRACT

Since 1958, the study of hyperuricemia in patients with psoriasis has been controversial. Currently, this hiperuricemia should be monitored for diminish complications related to the elevation of uric acid such as: further evolution of asymptomatic hyperuricemia to clinical variants of gout (arthritis, tophi, ureteral stones), predisposition to the development of psoriatic arthritis by joint cross reactivity to amorphous urate crystals and increased cardiovascular risk. These findings suggest the need for uric acid measurement in patients with newly diagnosed psoriasis and regular check up to assess the improvement and evolution of the disease. The research of hyperuricemia in psoriasis is promising as prognostic scale and cardiovascular and renal risk prediction can be obtained.

KEYWORDS: psoriasis, hyperuricemia, uric acid.

Antecedentes

La psoriasis es una enfermedad crónica sistémica auto-inflamatoria que afecta a 2% de la población en México.¹ Sus hallazgos clínicos e histopatológicos característicos dependen de su fisiopatología, que incluye una cascada de procesos inflamatorios mediados por células Th1 y Th17, que finalizan en la producción de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), derivado de fibroblastos y células Th17.² El KGF condiciona una rápida reproducción celular y, por lo tanto, un incremento en metabolitos celulares como purinas, vía metabólica inicial para la formación de ácido úrico, que inicialmente se acumula en grandes proporciones en el torrente sanguíneo, provocando hiperuricemia.³

Eisen y Seegmiller propusieron que el incremento en el ciclo celular puede ser una causa importante de elevación de niveles de ácido úrico sérico en pacientes con psoriasis, al estudiar el metabolismo del ácido úrico en 38 pacientes en 1961.⁴ A partir de entonces, la relación causal entre psoriasis e hiperuricemia ha sido controvertida; atribuyendo, incluso, la hiperuricemia a obesidad y trastornos metabólicos asociados en pacientes con psoriasis.⁵ Sin embargo, no fue hasta 2014 cuando Gisondi y colaboradores demostraron que los pacientes con psoriasis tuvieron mayores niveles de ácido úrico y prevalencia de hiperuricemia asintomática tres veces más elevada respecto a controles. El análisis multivariable de Gisondi reveló que la psoriasis fue el mayor predictor de hiperuricemia ajustando las variables conocidas de riesgo para elevación

CORRESPONDENCIA

Adameck Abraham Hernández Collazo ■ adam_ck11@hotmail.com
Av. Federalismo 3102, col. Atemajac del Valle, Zapopan, Jalisco. Teléfono: 30304536

de ácido úrico: obesidad, alcoholismo, síndrome metabólico, entre otros.⁶

Respecto a hallazgos clínicos en psoriasis, Kwon sugiere una relación gradual entre los niveles de ácido úrico y severidad de enfermedad medida por PASI (índice de severidad y área en psoriasis).⁷ Asimismo, la presencia de artritis psoriásica aumenta en mayor medida el riesgo de presentar hiperuricemia asintomática.⁸ Estos hallazgos sugieren implicaciones clínicas importantes en la evaluación de severidad y pronóstico en pacientes con psoriasis. Pocos estudios valoran el efecto de la hiperuricemia en la evolución de los pacientes con psoriasis, y viceversa. Estos estudios se comentan a continuación:

Efecto de hiperuricemia en psoriasis

1. *Aumento en niveles de proteína C reactiva (PCR).* La PCR es un miembro de los reactantes de fase aguda, que incrementa en trastornos inflamatorios agudos. La función principal de la PCR es reconocer sustancias tóxicas autógenas liberadas por tejidos dañados. La elevación de PCR a la par de ácido úrico en pacientes con psoriasis, revela la severidad del estado inflamatorio sistémico. La elevación conjunta en pacientes con psoriasis, en un estudio en India, menciona mayor frecuencia de artritis psoriásica.⁹ En pacientes sin psoriasis, la medición conjunta de ácido úrico y PCR se usa como predictor de eventos cardiovasculares.¹⁰
2. *Aumento del riesgo cardiovascular.* La importancia aplicada del riesgo cardiovascular demostrado por aumento de reactantes de fase aguda, fue confirmada por Ibrahim y colaboradores en pacientes egipcios en el año 2012, quienes demostraron alta prevalencia de aterosclerosis subclínica dependiente de ácido úrico, medida a través de la función endotelial durante dilatación de la arteria braquial mediada por flujo y grosor de íntima-media-carotídea. Estos hallazgos sugieren que la inflamación crónica y la disfunción endotelial son el punto de enlace entre la hiperuricemia asintomática y la aterosclerosis en pacientes con psoriasis, prediciendo indirectamente eventos vasculares cerebrales y muertes asociadas a enfermedad cardiovascular.¹¹
3. *Riesgo para desarrollo de artritis psoriásica.* Al someter a un cambio de fase de nucleación en cristales de urato monosódico, aumenta su actividad biológica. Este proceso se produce de forma espontánea en pacientes con niveles de ácido úrico hipersaturados en fluidos (incluyendo líquido sinovial). Tras su liberación de las células que mueren (queratinocitos), se cree que el ácido úrico pasa a ser DAMP (patrón molecular asociado a daño). El DAMP induce la activación del sistema in-

mune para prevenir y limitar el daño; generando una respuesta inflamatoria que sintetiza citocinas y factores quimiotácticos de células NK y macrófagos. En el caso de psoriasis, la producción de TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa) se asocia con la presencia de cristales de urato monosódico que funcionan como DAMP en las articulaciones, provocando artritis psoriásica.¹²

Efecto de psoriasis en hiperuricemia

1. *Aumento del riesgo de gota articular.* De forma contraria, la hiperuricemia en pacientes con psoriasis es proclive a un curso más agresivo; en pacientes del sexo masculino ocasiona 2.72 mayor riesgo de desarrollo de gota articular (CI 95%, 1.36-2.15) y hasta 4.95 en el caso de artritis psoriásica (CI 95%, 2.72-9.0). Este dato no aplica en el caso de pacientes del sexo femenino (CI 95%, 0.90-2.19). Los resultados de este estudio realizado por Qureshi en Estados Unidos en 2014, tienen implicaciones diagnósticas importantes en pacientes con inflamación articular, psoriasis e hiperuricemia. Es decir, no toda inflamación articular en pacientes con psoriasis se debe a psoriasis articular, existe la posibilidad de que se trate de gota articular. Por ello, es necesario el diagnóstico diferencial mediante la aplicación de los criterios diagnósticos conocidos para artritis psoriásica de Bennet, Vasey-Espinoza o de Fourny; y gota articular por el Colegio Americano de Reumatología.¹²
2. *Disminución de hiperuricemia ante tratamiento efectivo.* De acuerdo con lo esperado, tras 12 semanas de cualquier tratamiento efectivo para psoriasis, tanto los niveles de PCR y ácido úrico se ven disminuidos significativamente en más de 80% de los pacientes. Sin embargo, los niveles continúan discretamente más elevados que los valores de controles.⁹ Esta situación indica que la hiperuricemia puede revertirse en tanto se trate adecuadamente la psoriasis.

Futuras implicaciones de hiperuricemia y psoriasis

A pesar de que los estudios acerca de ácido úrico y psoriasis son escasos, se impone proponer planteamientos importantes para la atención de pacientes con psoriasis.

1. *Herramienta objetiva de valoración de severidad y respuesta al tratamiento.* Tanto la relación proporcional entre los niveles de hiperuricemia y la severidad de psoriasis medida por PASI,^{6,7} como la disminución en niveles séricos de ácido úrico tras un tratamiento efectivo para psoriasis⁹ originan una interesante propuesta: el monitoreo de ácido úrico y la cuantificación de PCR servirán como indicador de severidad y escala de valoración objetiva de respuesta al tratamiento.⁹

2. *Predictor de riesgo cardiovascular.* En pacientes mayores de 60 años sin psoriasis, el tratamiento de hiperuricemia asintomática disminuyó la incidencia de eventos cerebrales vasculares.¹³ Sin embargo, no existen estudios que valoren esta acción terapéutica en pacientes con psoriasis e hiperuricemia, quienes padecen una elevada predisposición para aterosclerosis asintomática.¹¹
3. *Predictor de riesgo nefrogénico.* Durante un seguimiento de siete años, los pacientes con psoriasis fueron más propensos a desarrollar enfermedad renal crónica comparados con el grupo control. Aquellos con psoriasis severa tuvieron cerca de dos veces mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal, y más de cuatro veces el riesgo de desarrollar falla renal que requiriera diálisis.¹⁴ El ácido úrico ha sido valorado como un importante predictor independiente de desarrollo de enfermedad renal crónica en pacientes con enfermedades autoinmunes o autoinflamatorias, como artritis reumatoide.¹⁵ Hasta ahora no existe un estudio que evalúe al ácido úrico como predictor de enfermedad renal en psoriasis severa o de larga evolución.
1. Vigilancia periódica de niveles de ácido úrico en psoriasis a partir de su evaluación integral inicial y en cada ocasión que se presente durante su seguimiento.
2. Evaluar las manifestaciones articulares en pacientes con psoriasis e hiperuricemia, realizando un adecuado diagnóstico diferencial de acuerdo con los criterios diagnósticos conocidos. En esto se debe incluir un intempestivo cuadro agudo de podagra por artritis gotosa.
3. Buscar el tratamiento efectivo en psoriasis para mejorar la hiperuricemia secundaria.
4. Se recomienda considerar como prioridad el diseño de una dieta hipouricemiente, con la asesoría de un nutriólogo.
5. Vigilar riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis e hiperuricemia.
6. Debido al costo-beneficio evaluado, hasta ahora el Colegio Americano de Reumatología no recomienda el tratamiento de hiperuricemia asintomática, a menos de que se trate de hiperuricemia de origen oncológico con tratamientos citotóxicos.
7. El uso de algunos tratamientos para psoriasis puede alterar los niveles de ácido úrico y la evolución a gota. Por ejemplo, el uso de esteroides sistémicos (aunque proscritos en la mayoría de los casos de psoriasis) puede condicionar excreción urinaria de esteroides; en caso de su uso en gota articular, es posible que con-

Propuestas para el seguimiento y tratamiento de pacientes con psoriasis e hiperuricemia

Con la compilación bibliográfica que logramos hasta ahora, exhortamos a nuestros colegas a considerar lo siguiente:



Figura 1. Imagen clínica de un paciente con psoriasis en placas severa, con presencia de tofo gotoso en codo izquierdo.

dicione el empeoramiento de la psoriasis. Asimismo, la ciclosporina condiciona incremento de ácido úrico tras su prescripción en pacientes psoriáticos.

Conclusiones

A pesar de que la relación entre ácido úrico y psoriasis parece obvia, sus efectos biológicos han sido poco estudiados. Aún es imprecisa esa relación en su patogenia primaria: como causante de la hiperuricemia o consecuencia. Como se ha expuesto, existe amplia oportunidad de investigación en este rubro. Aunque como dermatólogos conocemos la importancia de la hiperuricemia en la psoriasis, aún no existe un consenso para abordar este problema.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Psoriasis Council, "Revisión de la IPC sobre la psoriasis", diciembre de 2009, en http://www.psoriasis-council.org/docs/ipcpsoriasisreview_dec_2009_spanish.pdf?LanguageID=EN-US. Último acceso: mayo de 2015.
2. Kim, J. y Krueger, J.G., "The immunopathogenesis of psoriasis", *Dermatol Clin*, 2015, 33: 13-23.
3. Lobitz, W. y Brunsting, L., "Unpublished Studies", en Ormsby, O.S. y Montgomery, H., *Diseases of the Skin*, 7ª ed, Filadelfia, 1948: 312.
4. Eisen, A.Z. y Seegmiller, J.E., "Uric acid metabolism in psoriasis", *J Clin Invest*, 1961, 40: 1486.
5. Lea, W. A., Jr., Curtis, A. C. y Bernstein, I. A., "Serum uric acid levels in psoriasis", *J Invest Dermatol*, 1958, 31: 269-271.
6. Gisondi, P., Targher, G., Cagalli, A. y Girolomoni, G., "Hyperuricemia in patients with chronic plaque psoriasis", *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70: 127-130.
7. Kwon, H.H., Kwon, I.H., Choi, J.W. y Youn, J.I., "Cross-sectional study on the correlation of serum uric acid with disease severity in Korean patients with psoriasis", *Clin Exp Dermatol*, 2011, 36: 473-478.
8. Bruce, I.N., Schentag, C.T. y Gladman, D.D., "Hyperuricemia in psoriatic arthritis: prevalence and associated features", *J Clin Rheumatol*, 2000, 6: 6-9.
9. Isha, I., Jain, V.K. y Lal, H., "C-reactive protein and uric acid levels in patients with psoriasis", *Indian J Clin Biochem*, 2011, 26: 309-311.
10. Gür, M., Sahin, D.Y., Elbasan, Z., Kalkan, G.Y., Yildiz, A., Kaya, Z., Ozaltun, B. y Caylin, M., "Uric acid and high sensitive c-reactive protein are associated with subclinical thoracic aortic atherosclerosis", *J Cardiol*, 2013, 61: 144-148.
11. Ibrahim, S.E., Helmi, A., Yousef, T.M., Hassan, M.S. y Farouk, N., "Association of asymptomatic hyperuricemia and endothelial dysfunction in psoriatic arthritis", *The Egyptian Rheumatologist*, 2012; 34: 83-89.
12. Merola, J.F., Wu, S., Han, J., Choi, H.K. y Qureshi, A.A., "Psoriasis, psoriatic arthritis and risk of gout in US men and women", *Ann Rheum Dis*, 2015, 74 (8): 1495-1500.
13. Akkineni, R., Tapp, S., Tosteson, A.N., Lee, A., Miller, K.L., Choi, H.K., Zhu, Y. y Albert, D.A., "Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach", *J Rheumatol*, 2014, 41: 739-748.
14. Wan, J., Wang, S., Haynes, K., Denburg, M.R., Shin, D.B., Gelfand, J.M. et al., "Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study", *BMJ*, 2013, 347: f5961.
15. Daoussis, D., Panoulas, V., Toms, T., John, H., Antonopoulos, I., Nightingale, P., Douglas, K., Klocke, R. y Kitas, G.D., "Uric acid is a strong independent predictor of renal dysfunction in patients with rheumatoid arthritis", *Arthritis Res Ther*, 2009, 11: R116.