



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Enfermedad renal y psoriasis. ¿Una nueva comorbilidad?



E. González-Parra^a, E. Daudén^b, J.M. Carrascosa^c, A. Oliveira^d, R. Botella^f,
C. Bonanad^g y R. Rivera^{e,*}, en representación del Grupo de Trabajo en Inflamación
Sistémica en Psoriasis

^a Servicio de Nefrología, Hospital La Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital La Princesa, Madrid, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^d Servicio de Aparato Digestivo, Hospital La Paz, Madrid, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

^f Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^g Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

Recibido el 18 de abril de 2016; aceptado el 29 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 3 de agosto de 2016

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Enfermedad renal;
Comorbilidad

Resumen La psoriasis es un proceso inflamatorio crónico que se ha asociado con comorbilidades cardiovasculares y metabólicas, especialmente las formas más graves y en pacientes jóvenes. Estudios recientes relacionan también la psoriasis con enfermedad renal, y parece lógico que sea así porque, por un lado, el riñón es un órgano diana de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, y además, algunos de los tratamientos clásicos empleados para controlar la psoriasis tienen toxicidad renal. Con este artículo queremos hacer una llamada de atención sobre esta comorbilidad recientemente descrita; es fundamental su detección precoz porque una vez instaurada, la enfermedad renal crónica es irreversible. Consideramos importante que en el estudio basal de todo paciente con psoriasis, especialmente aquellos que van a recibir terapia sistémica, se analice la función renal con una analítica de sangre con filtrado glomerular y un análisis sencillo de orina para estudiar la albuminuria (relación albúmina/creatinina).

© 2016 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Psoriasis;
Kidney disease;
Comorbidity

Kidney Disease and Psoriasis. A New Comorbidity?

Abstract Psoriasis is a chronic inflammatory disease that has been associated with cardiovascular and metabolic comorbidities, particularly in young patients and patients with more

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rriveradiaz@hotmail.com (R. Rivera).

severe forms of the disease. Recent studies have also linked psoriasis to kidney disease, and this would seem only logical, as the kidney is both a target of classic cardiovascular risk factors and susceptible to the toxic effects of some of the traditional drugs used to control psoriasis.

In this article, we would like to draw readers' attention to this recently described comorbidity and stress the importance of early detection, as once chronic kidney disease develops, it cannot be reversed. When evaluating patients with psoriasis, particularly when they are candidates for systemic therapy, we believe it is important to order laboratory tests including glomerular filtration rate and a simple urine test to screen for albuminuria (albumin/creatinine ratio).

© 2016 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria cutánea crónica y recidivante que afecta al 0,1-2,9% de la población mundial^{1,2}, siendo del 2,3% la prevalencia estimada en España³. La gravedad de esta enfermedad es variable y puede afectar no solo a la piel, sino también a las articulaciones (en un 12,8% en una encuesta efectuada a dermatólogos en España y Portugal)⁴, y además puede tener otras manifestaciones sistémicas⁵. Se ha encontrado asociación entre psoriasis y diabetes mellitus, obesidad, enfermedad coronaria, hipertensión arterial, enfermedad de Crohn, cáncer y depresión. En los últimos años se ha despertado un gran interés por las comorbilidades relacionadas con la psoriasis tanto desde el punto de vista del diagnóstico precoz como de su prevención y tratamiento y repercusión en el manejo de la enfermedad psoriásica⁶.

Relación entre psoriasis y afectación sistémica. Factores de riesgo cardiovascular

La psoriasis puede coexistir con otras enfermedades, posiblemente debido al proceso inflamatorio al que están sometidos los pacientes. De entre ellos destacan la obesidad⁷, la hipertensión, la hiperlipemia⁸ y la diabetes⁹, todos ellos factores de riesgo cardiovascular (RCV). Los motivos por los que el RCV está aumentado son múltiples:

1. La existencia de un proceso inflamatorio sistémico que ocasiona el incremento de enfermedades inflamatorias como aterosclerosis¹⁰.
2. El incremento en esta población de estilos de vida no saludables con un aumento de la ingesta de alcohol, tabaco y sedentarismo¹¹.
3. Un aumento de los factores de RCV como hipertensión, diabetes y dislipidemia⁸.
4. Algunos de los fármacos usados en el tratamiento de la psoriasis como la ciclosporina (CSA) o la acitretina pueden incrementar el RCV. La CSA puede aumentar la presión arterial y producir hiperlipidemia¹² y la acitretina puede modificar el perfil lipídico, aumentando los triglicéridos y el colesterol¹³.

La mayoría de los estudios que relacionan la psoriasis con estas enfermedades sistémicas son estudios observacionales

epidemiológicos. Por eso, hay autores que ponen en duda el carácter sistémico de la psoriasis o que exista un mecanismo común entre estas comorbilidades y la psoriasis¹¹. La coexistencia de varias enfermedades no precisa obligatoriamente la existencia de mecanismos comunes¹⁴. Aunque diversos autores han puesto de relieve la coexistencia de psoriasis y arteriosclerosis¹⁰ y han encontrado que la psoriasis es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio), especialmente en pacientes jóvenes con psoriasis graves¹⁵, otros no han encontrado dicha asociación, pero no incluían a pacientes jóvenes y la mayoría eran psoriasis que no precisaban tratamiento sistémico o fototerapia¹⁶.

Cuando se analizan los mecanismos responsables de las alteraciones sistémicas y renales, parece estar implicado fundamentalmente el proceso inflamatorio sistémico. La inflamación produciría un incremento de la resistencia a la insulina, y además las citocinas presentes, como las adiponectinas, se correlacionan con la tensión arterial y la LDL¹⁷. La inflamación, junto con la infección, induce múltiples alteraciones en el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas, muchas de ellas proaterogénicas: aumenta los triglicéridos y el colesterol total¹⁸. Un gran número de estudios han comparado los niveles de lípidos en suero en los controles y los pacientes con psoriasis. Los resultados han sido extremadamente variables, por las diferencias en la gravedad de la psoriasis o en comorbilidades como la obesidad que pueden afectar al metabolismo de los lípidos. En general, hay una tendencia a un aumento de los triglicéridos en suero y una disminución de HDL en los pacientes con psoriasis¹⁹⁻²¹.

La existencia de artritis psoriásica también aumenta el RCV, por lo que parece que la presencia de un fenómeno inflamatorio sistémico puede ser un factor de RCV por sí mismo²². En estos casos más graves, se ha observado un incremento de los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular²³. Se ha descrito una activación de los linfocitos T y la producción de citocinas como el TNF α , causantes del estado inflamatorio, que se han relacionado con el aumento de eventos cardiovasculares²³.

Asociación entre psoriasis y enfermedad renal

Existe una alta prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con psoriasis, con un riesgo incrementado

que varía según los diferentes estudios entre 1,28-1,9²⁴. El desarrollo de enfermedad renal ocurre más en aquellos casos de afectación cutánea más extensa, y es independiente del uso de fármacos nefrotóxicos como antiinflamatorios no esteroideos o inmunosupresores, así como de otros factores clásicos como edad y sexo²⁵.

Esta relación parece ser dependiente del estado inflamatorio característico de esta enfermedad²⁶. La mayoría de los estudios encuentran una asociación entre psoriasis y ERC en los pacientes con psoriasis más graves²⁷ (ver [tabla 1](#)). La presencia de artritis psoriásica supone un incremento del riesgo de sufrir ERC incluso en fases muy avanzadas, estimando algunos autores un riesgo relativo de 2,97 comparado con población sana²⁵.

Las causas de la afectación renal en el paciente con psoriasis son múltiples. En un primer lugar, el riñón es un órgano diana de los factores de RCV clásicos, en un segundo lugar, las enfermedades autoinmunes son causa de afectación glomerular, y por último, la implicación de varios de los tratamientos usados en el control de la psoriasis en el daño renal.

La ERC se define como la disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1,73 m² o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses²⁸. Daño renal se entiende como cualquier alteración anatómica, o la existencia en la orina de proteinuria o hematuria. Por tanto el concepto de daño renal incluye diagnóstico por método directo (alteraciones histológicas en biopsia renal) o de forma indirecta por marcadores como la albuminuria o proteinuria, variaciones en el sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen.

La existencia de albuminuria patológica es muy superior en pacientes con psoriasis frente a controles y los parámetros de gravedad de la psoriasis se correlacionan significativamente con la albuminuria de 24 h²⁹.

El riñón como órgano diana de factores de riesgo cardiovascular en la psoriasis

La ERC se encuentra estrechamente relacionada con el envejecimiento de la población y la elevada prevalencia de diabetes e hipertensión arterial³⁰. El desarrollo de la enfermedad renal se relaciona directamente con factores de riesgo muy prevalentes en el paciente con psoriasis como la hipertensión, la diabetes, la obesidad, la dislipidemia y el síndrome metabólico, que también son factores de RCV de forma independiente³¹. Por lo tanto, cualquiera de estas alteraciones puede desarrollarse en paralelo y contribuir mutuamente a su progresión³².

Todos estos factores de forma independiente incrementan el riesgo de presentar ERC, por lo que la unión de varios de ellos incrementa más aún esta posibilidad. No es de extrañar por lo tanto que un paciente como el psoriásico, con varios de estos factores, tenga una mayor probabilidad de desarrollar ERC. La hipertensión tanto sistólica como diastólica es un predictor independiente de desarrollo de enfermedad renal³³. La diabetes es igualmente un importante factor de daño vascular con implicación renal. Así, la nefropatía diabética ocurre en un 25-40% de los pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 con una enfermedad prolongada

y es en sí misma otro factor de RCV³⁴. La obesidad es un factor bien conocido de deterioro de la función renal, al igual que el síndrome metabólico³⁵.

Psoriasis y enfermedad glomerular

Hay numerosos casos aislados de diferentes tipos de glomerulonefritis y psoriasis, pero son pocos los estudios que han estudiado de una manera completa la relación entre psoriasis y glomerulonefritis. Recientemente, en un extenso estudio realizado en 4.344 pacientes con psoriasis seguidos 5 años, se ha visto un incremento de los casos de glomerulonefritis en estos pacientes (HR 1,50; IC 95% 1,24-1,81) que puede ser otro factor de deterioro de la función renal. Este incremento es mayor en pacientes con una psoriasis más grave, y con artritis psoriásica²⁶. Entre los casos descritos, la glomerulonefritis más frecuente fue la mesangioproliferativa con y sin depósitos de IgA^{29,36}. Este tipo de glomerulonefritis es frecuente en enfermedades autoinmunes e infecciosas, y aunque no se conocen sus mecanismos fisiopatológicos, el aumento de la síntesis de IgA polimérica en estas enfermedades parece estar implicado en su origen³⁷.

Asociación entre diferentes tratamientos de la psoriasis y el desarrollo de enfermedad renal crónica

Existe controversia en la literatura sobre la relación de ERC con los fármacos usados en el tratamiento de la psoriasis como la CSA o el metotrexato o con la propia psoriasis. El motivo es que es bien conocida la nefrotoxicidad de ambos tratamientos.

La CSA se ha relacionado con hipertensión, afectación renal y procesos linfoproliferativos. Por esos motivos no se aconseja su uso más de 2 años³⁸. La CSA también puede causar un fracaso renal agudo al producir una vasoconstricción de la arteriola aferente. Su suspensión mejora la función renal en 5-7 días³⁹.

Pero la CSA puede ocasionar una ERC no recuperable cuando se usa durante periodos prolongados. El tiempo estimado como de riesgo de uso de CSA es variable, pero el estudio original que detectó daño renal por CSA estima que los tratamientos superiores a 12 meses presentan un mayor riesgo de desarrollar daño renal⁴⁰. Se ha comprobado que el uso discontinuo no mejora este efecto y es comparable al uso continuo⁴¹. Numerosos estudios realizados en trasplante hepático no han encontrado relación entre unas dosis altas o no de CSA, ni con niveles altos con el desarrollo de enfermedad renal⁴².

El metotrexato puede ocasionar daño renal por precipitación en los túbulos renales o por efecto directo del propio fármaco sobre los túbulos renales, pues su eliminación es en un 90% en los riñones. Su toxicidad depende de los niveles en sangre una vez administrado. Los niveles superiores a 10 μM a las 24 h o más de 1 μM a las 48 h se asocian a alta probabilidad de nefrotoxicidad, especialmente en ancianos⁴³. Existen publicaciones sobre nefrotoxicidad por metotrexato en pacientes con psoriasis^{44,45}. Aunque la dosis empleada en la psoriasis es baja, y no hay muchos casos reportados en

Tabla 1 Hazard ratio para enfermedad renal crónica (ERC) y enfermedad renal terminal (ERT) en pacientes con psoriasis en 2 estudios de cohortes publicados

Estudios de cohortes	Todas las psoriasis	Psoriasis graves
<i>Hazard ratio (IC 95%) para ERC ajustado*</i>		
Wan, et al. ²⁴	1,05 (1,02-1,07)	1,93 (1,79-2,08)
Chi et al. ²⁵	1,09 (IC 95% 0,94-1,27)	1,87 (IC 95% 1,32-2,66)
<i>Hazard ratio (IC 95%) para ERT ajustado*</i>		
Wan et al. ²⁴	1,15 (0,84-1,58)	4,15 (1,70-10,11)
Chi et al. ²⁵	1,13 (0,84-1,52)	2,94 (1,71-5,07)

Fuente: Wan et al.²⁴ y Chi et al.²⁵

* Ajustado por edad, sexo, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión, uso de antiinflamatorios no esteroideos e índice de masa corporal.

estos pacientes, conviene saber que existe la posibilidad de llegar a dosis nefrotóxicas, al existir una alta variabilidad.

El uso de antiinflamatorios no esteroideos se ha relacionado igualmente con un incremento de daño renal en los casos de psoriasis moderada y grave con un riesgo relativo de 1,69²⁶. En muchas ocasiones los antiinflamatorios no esteroideos se usan junto al metotrexato por lo que pueden aumentar el daño renal.

Respecto a los tratamientos biológicos, por un lado, se han descrito casos de enfermedad renal autoinmune inducida por estos tratamientos en pacientes con diversas enfermedades entre ellas psoriasis⁴⁶⁻⁵³. La mayoría son glomerulonefritis membranosas, también se han descritos nefritis granulomatosas. Se han agrupado en: glomerulonefritis asociadas a vasculitis sistémica, glomerulonefritis en síndromes lupus-like y alteraciones renales autoinmunes aisladas. La mayoría son casos relacionados con anti-TNF⁵⁴. Por otro lado, los tratamientos biológicos, dada su ausencia de toxicidad orgánica, son una buena opción terapéutica en pacientes con ERC, incluso en sus estadios finales, y ya hay casos de pacientes con psoriasis en hemodiálisis tratados con éxito con distintos biológicos⁵⁵.

Implicaciones sistémicas de la enfermedad renal en el paciente con psoriasis

La enfermedad renal crónica como factor de riesgo cardiovascular

La ERC es un problema de salud pública importante que afecta al 10% de la población adulta y a más del 20% de los mayores de 60 años⁵⁶, sabiéndose además que está infradiagnosticada. Es un factor de RCV independiente, de manera que el riesgo de mortalidad cardiovascular asociada a la ERC es superior al de progresión a la diálisis o trasplante. La enfermedad cardiovascular asociada a la ERC es tratable y potencialmente prevenible⁵⁷.

Es conveniente conocer que el deterioro de la función renal se relaciona con el desarrollo de enfermedad cardiovascular y muerte. En la práctica clínica se debe estudiar la existencia de proteinuria (albuminuria) y función renal en la población de riesgo. Debido a la alta incidencia de enfermedad renal en pacientes con psoriasis, esta posibilidad debe de ser contemplada. El RCV ocurre desde que se confirma un aumento de microalbuminuria, aun con

función renal normal, y este riesgo aumenta a medida que la función renal se deteriora, y en fases avanzadas el riesgo de enfermedad cardiovascular es hasta 20-30 veces el de la población general⁵⁸.

La tasa de filtración glomerular estimada y la microalbuminuria (30-300 mg/24 h) o macroalbuminuria (>300 mg/24 h) se usan para evaluar la fase de la alteración renal. Una tasa de filtración glomerular estimada inferior a 60 ml/min define la insuficiencia renal e implica un aumento significativo del RCV. La albuminuria a menudo acompaña a la tasa de filtración glomerular estimada reducida, y la combinación de las 2 tiene un efecto aditivo. Inicialmente hay que tratar de controlar los factores de riesgo en pacientes con alteración renal. Los pacientes con alteración renal y cardiopatía isquémica y/o insuficiencia cardiaca a menudo no están tratados con toda la medicación posible y en ellos se debe prestar una atención especial para mejorar su supervivencia⁵⁹.

Valorar factores de riesgo cardiovascular emergentes

En los pacientes con insuficiencia renal se pierde progresivamente la capacidad de excretar fósforo. Para conseguir incrementar la eliminación urinaria de fósforo, aumentan los mecanismos fosfatúricos, como son la parathormona (PTH) y el FGF23, que mantienen la capacidad fosfatúrica total normal. El FGF23 es una fosfatona de 251 aminoácidos, que tiene como misión mantener el fósforo en niveles normales descendiendo su absorción tubular renal, inhibiendo la actividad del cotransportador Na/P tipo II en el túbulo proximal. Pero además inhibe la actividad de la 1 alfa hidroxilasa, y reduce así la síntesis de 1-25 dihidroxicolecalciferol a expensas del calcidiol y aumenta la 24 alfa hidroxilasa que incrementa el catabolismo de la vitamina D. Es decir, el paciente con insuficiencia renal tiene un descenso de la vitamina D⁶⁰. El aumento de la PTH y del FGF23, así como el descenso de la vitamina D, aumenta el RCV⁶¹.

El paciente con psoriasis tiene un descenso en los niveles de vitamina D y un aumento en los valores de PTH. El déficit de vitamina D en el paciente con psoriasis puede llegar al 80% en invierno⁶². El origen del déficit de vitamina D en la psoriasis no ha sido bien estudiado, pero sus implicaciones pueden ser varias. En primer lugar, el déficit de vitamina D puede ser responsable de causar osteoporosis, descender la

Tabla 2 Recomendaciones para prevenir el daño renal en pacientes con psoriasis

1. *Estudio de función renal en psoriasis con > 3% de superficie afecta y repetir anualmente en pacientes con psoriasis moderada-grave*
Creatinina en sangre
Filtrado glomerular estimado por fórmulas (MDRD-4 o CKD-EPI)
Microalbuminuria
2. *Si se usan fármacos potencialmente nefrotóxicos incrementar la monitorización de la función renal*
3. *Valoración por nefrólogo si se produce descenso del filtrado glomerular o aumento de microalbuminuria*
4. *Control de factores de riesgo cardiovascular clásicos: hipertensión, diabetes, dislipidemia o sobrepeso/obesidad*

respuesta inmune, aumentar el riesgo de diabetes y de mortalidad por causa cardiovascular^{63,64}. Pero además, el déficit de vitamina D tiene importantes implicaciones en la patogénesis de la psoriasis, pues existen receptores de vitamina D responsables del crecimiento y diferenciación del queratinocito y de las funciones inmunes de las células dendríticas y linfocitos T⁶⁵. De hecho el uso tópico de derivados de la vitamina D se ha empleado en el tratamiento de la psoriasis, así como existe la posibilidad de que la fototerapia incremente la vitamina D endógena y sea uno de sus mecanismos de acción^{66,67}. Igualmente se ha observado un incremento de la PTH sérica en el paciente con psoriasis que puede tener implicaciones directas sobre el RCV de estos pacientes⁶⁸. El origen de este aumento se debe posiblemente al déficit de vitamina D, pero no se puede descartar un mecanismo fosfatúrico por descenso de la eliminación renal de fósforo.

Recomendaciones a los dermatólogos para prevenir daño. Qué hacer, cuándo y cada cuánto

Como hemos expuesto, la psoriasis es una enfermedad inflamatoria con repercusión sistémica en muchos casos, que se asocia a varios factores de RCV. Por todo ello parece prudente tener en cuenta estas posibilidades cuando se trata a un paciente con psoriasis (ver [tabla 2](#)).

Estudio de enfermedad renal

Es recomendable, al menos en las formas moderadas-graves, al igual que en otras enfermedades inflamatorias, realizar al menos una vez al año un estudio de función renal, incluyendo microalbuminuria, creatinina y FG estimado por fórmulas. Las fórmulas más usadas son las derivadas del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) conocida como MDRD-4⁶⁹ o la del Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration conocida como CKD-EPI⁷⁰. Algunos autores recomiendan realizar una microalbuminuria, una creatinina y un FG a aquellos pacientes con psoriasis con placas en más de un 3% de la superficie corporal, y extremar el cuidado con el uso de fármacos nefrotóxicos, como metotrexato

Tabla 3 Psoriasis y enfermedad renal. Mensajes clave

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica que puede aumentar el riesgo de comorbilidades como la hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes
Existe un aumento de la enfermedad renal en los pacientes con psoriasis, especialmente en las formas más graves de la enfermedad
La psoriasis tiene un mayor riesgo de ocasionar una glomerulonefritis mesangial
El daño vascular secundario a la inflamación y al resto de las comorbilidades asociadas puede ser la causa de la mayor prevalencia de daño renal
Diferentes tratamientos usados en la psoriasis son nefrotóxicos usados de una manera prolongada
En pacientes con psoriasis moderada-grave o con artritis psoriásica deben de realizarse controles periódicos de la función renal, determinando el filtrado glomerular y la proteinuria

o CSA, independientemente de la enfermedad en la que se emplee²⁰. En el caso de usar fármacos potencialmente nefrotóxicos, la monitorización de la función renal debe de ser incrementada¹⁵. La existencia de daño renal desaconseja los fármacos nefrotóxicos. Igualmente es recomendable no usar fármacos como la CSA durante periodos superiores a 2 años. El uso de fármacos no nefrotóxicos puede ser una alternativa razonable para reducir este riesgo.

Cuando se detecte un descenso del FG o un incremento de la microalbuminuria con respecto a determinaciones previas, el paciente debe de ser valorado detenidamente por si fuera preciso ser remitido a un nefrólogo. No debemos olvidar que es un paciente crónico, y cuanto más precoz sea el diagnóstico de afectación renal, mejor será su estabilización, pues no es recuperable.

Estudio de factores de riesgo cardiovascular

En el paciente con psoriasis, especialmente en las formas moderadas o graves, debe de hacerse un estudio de factores de RCV clásicos como hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia o sobrepeso/obesidad, con el fin de evitar un evento cardiovascular. Las formas de psoriasis más extensas tienen mayor riesgo de sufrir otras comorbilidades, también las que presentan otras manifestaciones extracutáneas de la enfermedad como la artritis.

Los mensajes clave de este trabajo se muestran en la [tabla 3](#).

Financiación

Abbvie ha promovido y financiado las reuniones presenciales de los integrantes de este grupo de trabajo.

Conflicto de intereses

Abbvie ha facilitado reuniones para los integrantes del grupo pero ninguno de sus empleados ha participado en el desarrollo y elaboración del material científico, las discusiones o el texto escrito.

Raquel Rivera ha participado en asesorías para Laboratorios Abbvie, Janssen, Lilly y Pfizer, como ponente para MSD, Abbvie, Janssen, Leo Pharma, Novartis y Pfizer, como investigador para Abbvie, Pfizer, Janssen, Celgene, Lilly, Novartis, Leo Pharma y recibido ayuda para asistir a congresos de Abbvie, Janssen, Novartis, Pfizer, Leo Pharma, Celgene y MSD

Bibliografía

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133:377–85.
2. Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370:263–71.
3. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:504–9.
4. García-Díez A, Foraster CF, Sebastián FV, Tudela LL, Llach XB, Fernandez GS. What characterizes the severity of psoriasis? Results from an epidemiological study of over 3,300 patients in the Iberian region. *Dermatology.* 2008;216:137–51.
5. Tsai TF, Wang TS, Hung ST, Tsai PI, Schenkel B, Zhang M, et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci.* 2011;63:40–6.
6. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. Abordaje integral de la comorbilidad del paciente con psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103 Supl 1:1–64.
7. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' health study II. *Arch Int Med.* 2007;167:1670–5.
8. 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;55:829–35.
9. Lee M-S, Lin R-Y, Lai M-S. Increased risk of diabetes mellitus in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: A nationwide population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:691–8.
10. Boehncke W-H, Boehncke S, Tobin A-M, Kirby B. The 'psoriatic march': A concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011;20:303–7.
11. Nijsten T, Wakkee M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. *J Invest Dermatol.* 2009;129:1601–3.
12. Ciclosporina. Ficha técnica [consultado 8 Feb 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/70992/70992_ft.pdf
13. Acitretina. Ficha técnica [consultado 8 Feb 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/74726/74726_ft.pdf
14. Stern RS, Nijsten T. Going beyond associative studies of psoriasis and cardiovascular disease. *J Invest Dermatol.* 2012;132:499–501.
15. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296:1735–41.
16. Dowlatshahi EA, Kavousi M, Nijsten T, Ikram MA, Hofman A, Franco OH, et al. Psoriasis is not associated with atherosclerosis and incident cardiovascular events: The Rotterdam Study. *J Invest Dermatol.* 2013;133:2347–54.
17. Coban M, Tasli L, Turgut S, Özkan S, Tunç Ata M, Akın F. Association of adipokines, insulin resistance, hypertension and dyslipidemia in patients with psoriasis vulgaris. *Ann Dermatol.* 2016;28:74–9.
18. Khovidhunkit W, Kim MS, Memon RA, Shigenaga JK, Moser AH, Feingold KR, et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: Mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res.* 2004;45:1169–96.
19. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. *Am J Med.* 2009;122:1150, e1–9.
20. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.* 2012;132:556–62.
21. Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, Rogers S, Collins P, O'Shea D, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37:1386–94.
22. Parisi R, Rutter MK, Lunt M, Young HS, Symmons DP, Griffiths CE, et al. Psoriasis and the risk of major cardiovascular events: Cohort study using the clinical practice research datalink. *J Invest Dermatol.* 2015;135:2189–97.
23. John H, Kitas G. Inflammatory arthritis as a novel risk factor for cardiovascular disease. *Eur J Intern Med.* 2012;23:575–9.
24. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: Population based cohort study. *BMJ.* 2013;347:f5961.
25. Chi CC, Wang J, Chen YF, Wang SH, Chen FL, Tung TH. Risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in patients with psoriasis: A nationwide population-based cohort study. *J Dermatol Sci.* 2015;78:232–8.
26. Chiu HY, Huang HL, Li CH, Yin YJ, Chen HA, Hsu ST, et al. Increased risk of glomerulonephritis and chronic kidney disease in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2015;173:146–54.
27. Yang YW, Keller JJ, Lin HC. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: A population-based study. *Br J Dermatol.* 2011;165:1037–43.
28. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int (Suppl).* 2013;3:1–150.
29. Dervisoglu E, Akturk AS, Yildiz K, Kiran R, Yilmaz A. The spectrum of renal abnormalities in patients with psoriasis. *Int Urol Nephrol.* 2012;44:509–14.
30. Foley RN, Wang C, Collins AJ. Cardiovascular risk factor profiles and kidney function stage in the US general population: The NHANES III study. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1270–7.
31. Fox C, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA.* 2004;291:844–50.
32. Sarafidis P, Whaley-Connell A, Sowers JR, Bakris GL. Cardiometabolic syndrome and chronic kidney disease: What is the link? *J Cardiometabol Syndr.* 2006;1:58–65.
33. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al., SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015;373:2103–16.
34. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and chronic kidney disease: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:850–86.
35. Praga M, Hernández E, Herrero JC, Morales E, Revilla Y, Díaz-González R, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int.* 2000;58:2111–8.
36. Jiao Y, Xu H, Li H, Li X. Mesangial proliferative glomerulonephritis with or without IgA deposits: The morphological characters in psoriasis vulgaris. *Nephron Clin Pract.* 2008;108:c221–5.
37. Pouria S, Barratt J. Secondary IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2008;28:27–37.
38. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC, et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: An international consensus statement. *Br J Dermatol.* 2004;150 Suppl 67:11–23.

39. Bennett WM, DeMattos A, Meyer MM, Andoh T, Barry JM. Chronic cyclosporine nephropathy: The Achilles' heel of immunosuppressive therapy. *Kidney Int.* 1996;50:1089–100.
40. Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perlroth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med.* 1984;311:699–705.
41. Maza A, Montaudié H, Sbidian E, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, et al. Oral cyclosporin in psoriasis: A systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25 Suppl 2:19–27.
42. Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: A review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol.* 2013;37:602–12.
43. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *Oncologist.* 2006;11:694–703.
44. Jariwala P, Kumar V, Kothari K, Thakkar S, Umrigar DD. Acute methotrexate toxicity: A fatal condition in two cases of psoriasis. *Case Rep Dermatol Med.* 2014;2014:946716.
45. Maejima H, Watarai A, Nakano T, Katayama C, Nishiyama H, Katsuoka K. Adverse effects of methotrexate in three psoriatic arthritis patients. *Rheumatol Int.* 2014;34:571–4.
46. Korsten P, Sweiss NJ, Nagorsnik U, Niewold TB, Gröne HJ, Gross O, et al. Drug-induced granulomatous interstitial nephritis in a patient with ankylosing spondylitis during therapy with adalimumab. *Am J Kidney Dis.* 2010;56:e17–21.
47. Gupta A, Pendyala P, Arora P, Sitrin MD. Development of the nephrotic syndrome during treatment of Crohn's disease with adalimumab. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45:e30–3.
48. Kaushik P, Rahmani M, Ellison W. Membranous glomerulonephritis with the use of etanercept in ankylosing spondylitis. *Ann Pharmacother.* 2011;45:e62.
49. Wei SS, Sinniah R. Adalimumab (TNF α inhibitor) therapy exacerbates IgA glomerulonephritis acute renal injury and induces lupus autoantibodies in a psoriasis patient. *Case Rep Nephrol.* 2013;2013:812781.
50. Yoshioka T, Yamakawa T, Yamaguchi M, Nomura R. Granulomatous interstitial nephritis in a patient with Behçet's disease treated with infliximab. *Nihon Jinzo Gakkai Shi.* 2013;55:1412–7 (solo el abstract). En japonés.
51. Yahya TM, Dhanyamraju S, Harrington TM, Prichard JW. Spontaneous resolution of lupus nephritis following withdrawal of etanercept. *Ann Clin Lab Sci.* 2013;43:447–8.
52. Akiyama M, Kaneko Y, Hanaoka H, Kuwana M, Takeuchi T. Acute kidney injury due to renal sarcoidosis during etanercept therapy: A case report and literature review. *Intern Med.* 2015;54:1131–4.
53. Kluger N. Psoriasis-associated IgA nephropathy under infliximab therapy. *Int J Dermatol.* 2015;54:e79–93.
54. Piga M, Chessa E, Ibba V, Mura V, Floris A, Cauli A, et al. Biologics-induced autoimmune renal disorders in chronic inflammatory rheumatic diseases: Systematic literature review and analysis of a monocentric cohort. *Autoimmun Rev.* 2014;13:873–9.
55. Kusakari Y, Yamasaki K, Takahashi T, Tsuchiyama K, Shimada-Omori R, Nasu-Tamabuchi M, et al. Successful adalimumab treatment of a psoriasis vulgaris patient with hemodialysis for renal failure: A case report and a review of the previous reports on biologic treatments for psoriasis patients with hemodialysis for renal failure. *J Dermatol.* 2015;42:727–30.
56. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrologia.* 2010;30:78–86.
57. Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Alvarez Guisasaola F, et al. SEN-SEMFYC consensus document on chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2008;28:273–82.
58. Berl T, Henrich W. Kidney-heart interactions: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:8–18.
59. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy and outcomes in 6247 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1587–92.
60. Gonzalez-Parra E, Tuñón J, Egido J, Ortiz A. Phosphate: A stealthy killer than previously thought. *Cardiovasc Pathol.* 2012;21:372–81.
61. Tuñón J, Cristóbal C, Tarín N, Aceña Á, González-Casaus ML, Huelmos A, et al. Coexistence of low vitamin D and high fibroblast growth factor-23 plasma levels predicts an adverse outcome in patients with coronary artery disease. *PLoS One.* 2014;9:e95402.
62. Gisondi P, Rossini M, di Cesare A, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G, et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;166:505–10.
63. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: A prospective study. *Arch Intern Med.* 2008;168:1174–8.
64. González-Parra E, Egido J. Vitamin D, metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Med Clin (Barc).* 2014;142:493–6.
65. Tang L, Yu Y, Chen J, Li Q, Yan M, Guo Z. The inhibitory effect of VitD3 on proliferation of keratinocyte cell line HACAT is mediated by down-regulation of CXCR2 expression. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28:416–9.
66. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:643–59.
67. Ryan C, Moran B, McKenna MJ, Murray BF, Brady J, Collins P, et al. The effect of narrowband UV-B treatment for psoriasis on vitamin D status during wintertime in Ireland. *Arch Dermatol.* 2010;146:836–42.
68. Regaña MS, Ezquerro GM, Millet PU. Serum levels of parathyroid hormone and parathyroid-related peptide in psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2005;85:420–3.
69. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461–70.
70. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150:604–12.