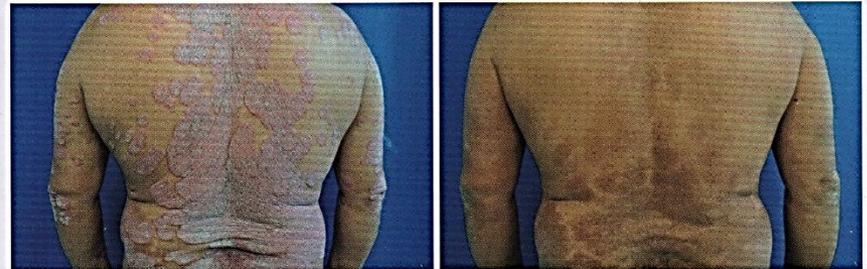


2018

EVIDENCIA vs. EXPERIENCIA

Adalimumab en psoriasis

1. *Psoriasis y riesgo cardiovascular*



COORDINADORA:

DRA. CATALINA RINCÓN PÉREZ

AUTORA:

DRA. CATALINA RINCÓN PÉREZ



PERMANYER MÉXICO
www.permayer.com



Figura 1. En tratamiento con metotrexato. PASI de 3.0 (21 de agosto de 2017).

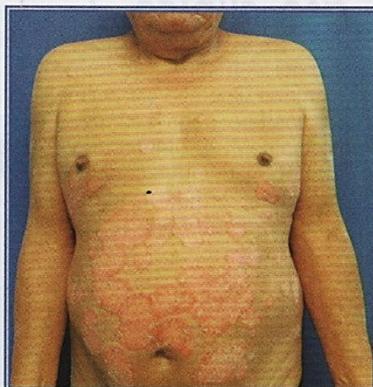


Figura 2. Inicio de fototerapia con banda estrecha. PASI de 4.5 (6 de abril de 2018).

El 16 de marzo los niveles eran: triglicéridos, 231 mg/dl; glucosa, 130 mg/dl; creatinina sérica, 1.0 mg/dl; alanina transaminasa, 55 U/l; aspartato transaminasa, 32 U/l; bilirrubina (Bil) total, 1.5 mg/dl; Bil directa, 0.4 mg/dl, y Bil indirecta, 1.1 mg/dl.

El diagnóstico definitivo es de psoriasis en placas de tipo 1, de 21 años de evolución, DM de tipo 2 en control regular de siete meses de evolución, obesidad de grado II con apego irregular al manejo (durante dos años) y diagnóstico de síndrome metabólico en marzo de 2018.

El tratamiento integral y el seguimiento incluyen dermatología, nutrición y medicina interna. El Servicio de Dermatología es responsable del control de la psoriasis vulgar con fototerapia de banda estrecha, tres veces por semana, además de betametasona/calcipotriol por un mes. El control de la obesidad de grado II es llevado a cabo por el equipo de Nutrición. Se estableció el objetivo de disminuir 4.300 kg de peso, que es un equiva-



Figura 3. Score de calcio, con la presencia de dos lesiones en la arteria marginal izquierda.

lente al 5%, en el primer mes. Para lograr el objetivo de 81.700 kg se estableció una dieta de 1,900 calorías y 20-30 min de caminata diaria. El control de la DM de tipo 2 y del síndrome metabólico son llevados a cabo por Medicina Interna.

EVIDENCIA vs. EXPERIENCIA

Adalimumab en psoriasis

1. Psoriasis y riesgo cardiovascular

Psoriasis y el incremento en el riesgo cardiovascular 3

Casos clínicos

Caso clínico 1

Caso clínico 2

Catalina Rincón Pérez

12
15



Coordinadora

Catalina Rincón Pérez

Servicio de Dermatología, Unidad de Especialidades Médicas, Secretaría de la Defensa Nacional, Ciudad de México, México.

La doctora Catalina Rincón es médica egresada de la Escuela Médico Militar, especialista en Dermatología por la Escuela Militar de Graduados de Sanidad, México; máster en Dermatología Avanzada por la Universidad Autónoma de Barcelona (realizado en el Hospital de Sant Pau), máster en Inmunología por la Universidad de Barcelona, realizado en el Instituto de Investigación Biomédica, y doctora en Medicina por la misma universidad en Barcelona, España. Actualmente es jefa del Departamento de Investigación de la Unidad de Especialidades Médicas de la SEDENA, responsable de la Clínica de Psoriasis, Dermatitis Atópica y Linfomas Cutáneos en el Servicio de Dermatología de la misma unidad, así como profesora de posgrado y pregrado de la Universidad del Ejército y Fuerza Aérea Mexicana.

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

© 2018 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2018 Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en México

ISBN de colección: 978-84-96762-23-7

ISBN: 978-84-17221-46-1

Ref.: 4502AX181

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

Caso clínico 2

El presente caso pertenece a un varón, originario de la ciudad de México y residente en el estado de México, de 57 años y de profesión hojalatero. Con un peso de 87.1 kg y una talla de 1.65 m, tiene un índice de masa corporal de 31.99; su perímetro abdominal es de 118 cm y su presión arterial de 123/69 mmHg.

Como antecedentes familiares está su madre, que padecía diabetes *mellitus* (DM) de tipo 2 y falleció por enfermedad vascular cerebral en el año 2011, pero no hay antecedentes de psoriasis.

El paciente fue fumador durante 38 años, con un consumo de cuatro cigarrillos al día, que suspendió hace cinco años, teniendo un índice tabáquico de 7.6. Además, durante 32 años fue consumidor de alcohol de forma social, aunque lo suspendió hace dos años.

En septiembre de 2017 fue diagnosticado con DM de tipo 2. El paciente fue tratado con metformina en tabletas de 750 mg/12 h y glibenclamida 5 mg/24 h, consiguiendo un buen control de la DM. La obesidad de grado II fue tratada con dieta de diabético de 2,000 calorías en cinco tomas diarias y ejercicio basado en caminatas de 30 min diarios, aunque el apego fue irregular.

Además, el paciente presenta psoriasis vulgar de 21 años de evolución,

con una forma leve tratada con terapia tópica. A partir de 2016 las lesiones se incrementaron en extensión, afectando a abdomen, espalda, glúteos y extremidades superiores e inferiores, con un índice de la severidad del área de psoriasis (PASI) de 13.5. Después de los estudios de laboratorio previos, se inició metotrexato a dosis de 7.5 mg/semana con incremento a 20 mg más ácido fólico. A las 12 semanas (Fig. 1) y con un PASI de 3.0, el metotrexato se disminuyó a 5 mg/semana durante seis meses, pero el paciente presentó intolerancia gástrica y se suspendió el tratamiento, volviendo a presentar lesiones un mes después (Fig. 2, PASI 4.5). Finalmente, se inició fototerapia con banda estrecha, tres sesiones semanales, y actualmente lleva seis sesiones.

La exploración física muestra placas eritematoescamosas que afectan al tronco y la región del abdomen, extremidades inferiores en el muslo y región pretibial bilateral. La puntuación actual del PASI es de 4.5, el *Nail Psoriasis Severity Index* es de 0 y el *Dermatology Life Quality Index* de 9.

Los estudios de laboratorio y gabinete, realizados el 21 de enero de 2018, mostraron una valoración de calcio, con dos lesiones en la arterial marginal izquierda, volumen de 15.5 mm² y una masa equivalente a 2.2 mg (Fig. 3)

años, con un seguimiento cada dos meses desde 2010 hasta la fecha.

El tratamiento de la obesidad se hace mediante nutrición, con una dieta de 1,800 calorías repartidas en cinco tomas diarias, además de caminar 40 min diarios, con apego irregular. Desde mayo de 2017 hasta la fecha el paciente tiene citas

mensuales y ha conseguido la pérdida de 7 kg.

El control de la hipertensión arterial sistémica, así como su control de daño a órganos blanco, se hace desde el Departamento de Medicina Interna. El tratamiento consta de losartán 50 mg/24h, con el seguimiento mediante citas cada tres meses.

Psoriasis y el incremento en el riesgo cardiovascular

INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad sistémica multifactorial con una patogénesis compleja, que incluye mecanismos inmunológicos, una base genética y factores ambientales. Sus principales manifestaciones clínicas afectan a la piel, las uñas y las articulaciones^{1,2}, pero también está asociada con otras enfermedades y comportamientos que pueden incrementar la morbi-mortalidad y reducir la esperanza y la calidad de vida³.

La naturaleza inflamatoria crónica de la psoriasis predispone a los pacientes a sufrir otras enfermedades con componentes inflamatorios, siendo la enfermedad cardiovascular (ECV) y los desórdenes metabólicos los más importantes⁴. Además, existen evidencias que asocian la psoriasis con múltiples comorbilidades que aumentan el riesgo de ECV, incluyendo varios componentes del síndrome metabólico como la hipertensión, diabetes, dislipemia y obesidad^{5,6}.

El riesgo de ECV se define como la probabilidad de presentar un evento cardiovascular en un periodo determinado de tiempo y se considera el mejor método para prevenir la arterioesclerosis. El riesgo de ECV se puede cuantificar mediante tablas de riesgo,

como la tabla SCORE (Estimación del Riesgo Coronario Sistémico), que permite estimar el riesgo cardiovascular a los 10 años con base en la combinación de variables que incluyen edad, sexo, colesterol, presión arterial sistólica y tabaquismo (Fig. 1)⁷.

PSORIASIS Y RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La asociación entre ECV y la psoriasis ha sido bien establecida^{5,8-10}. Datos de la *General Practice Research Database* indican que la psoriasis es un factor de riesgo independiente para sufrir infarto del miocardio (IM), siendo el riesgo mayor en pacientes jóvenes con enfermedad severa. Un estudio reportó que los pacientes con psoriasis que habían sido hospitalizados como mínimo una vez desde 1964 a 1995, presentaban un riesgo 50% mayor de mortalidad por ECV que la población general⁵. Un estudio de metaanálisis asoció la psoriasis con un incremento significativo del riesgo de accidente cerebrovascular (riesgo relativo [RR]: 1.26; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.12-1.41; $p < 0.0001$), IM (RR: 1.32; IC 95%: 1.13-1.55; $p = 0.001$) y ECV (RR: 1.47; IC 95%: 1.30-1.60; $p < 0.0001$) (Fig. 2)⁸. Otro estudio mostró una asociación entre

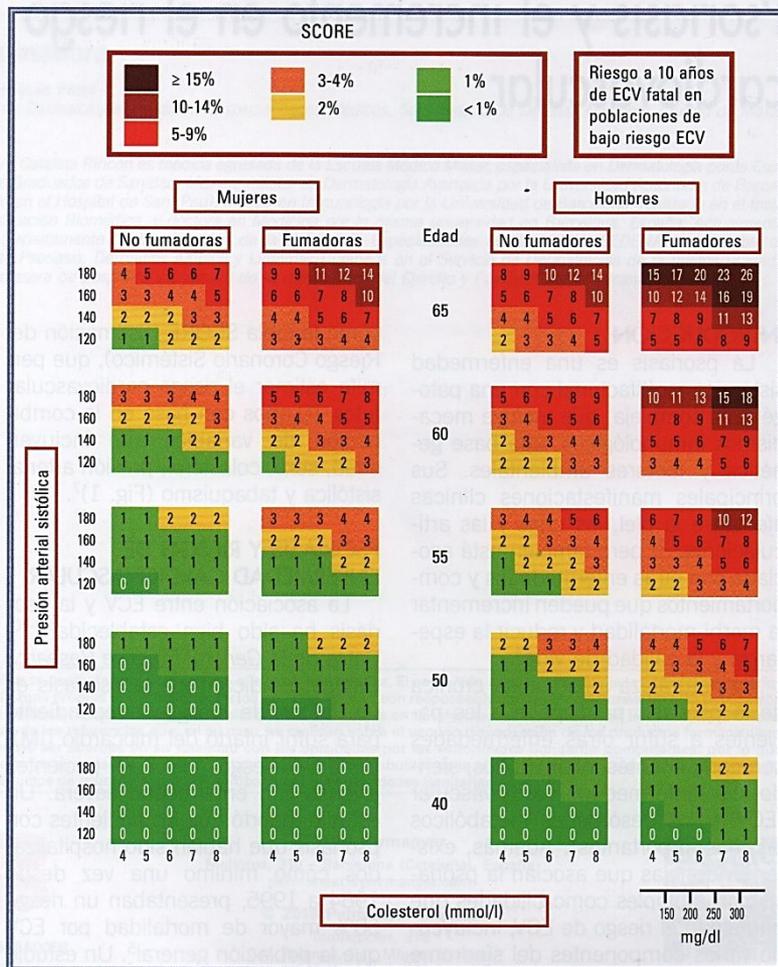


Figura 1. Tabla SCORE. Riesgo a 10 años de ECV mortal en poblaciones de bajo riesgo, basándose en los factores de riesgo de edad, sexo, presión arterial sistólica, colesterol y tabaquismo⁷.

psoriasis y ECV (*odds ratio* [OR]: 1.4; IC 95%: 1.2-1.7), cardiopatía isquémica (OR: 1.5; IC 95%: 1.2-1.9) y otros factores de riesgo cardiovascular⁹.

Los datos existentes de un estudio de revisión indicaron que los pacientes con psoriasis severa tienen una mayor incidencia de IM (*hazard ratio* [HR]:



Figura 1. Extensión de la dermatosis por la interrupción del biológico, previo al tratamiento. PASI de 16.8 (30 de mayo de 2016).



Figura 2. Mejoría de las placas de eritema con escama con adalimumab. PASI de 1.6 (desde el 13 de noviembre de 2017 hasta la fecha).

y posteriormente se reinició adalimumab, con buena respuesta hasta la fecha (Fig. 2).

En la exploración física el paciente presenta dermatosis que afecta al tronco y extremidades inferiores, bilateral y asimétrica, constituida por manchas postinflamatorias. En el tronco están afectadas la cara anterior y posterior, y las extremidades superiores. En las extremidades inferiores, en la cara anterior de las piernas presenta tres placas de eritema; en la cara anterior de las tibias presenta escama de 2 cm de diámetro, así como *pits* en la uña del dedo medio de la mano derecha.

La puntuación actual PASI es de 1.6 y el *Nail Psoriasis Severity Index* es de 2, sin afectación en la calidad de vida, medida con el *Dermatology Life Quality Index*.

El 22 de febrero de 2018 los estudios de laboratorio y gabinete mostraron los siguientes niveles: triglicéridos,

150 mg/dl; glucosa, 101 mg/dl; creatinina sérica, 1.0 mg/dl; alanina transaminasa, 28 U/l; aspartato transaminasa, 21 U/l; bilirrubina (Bil) total, 1.2 mg/dl; Bil directa, 0.3 mg/dl, y Bil indirecta, 0.9 mg/dl.

El 10 de marzo se valoró el calcio con fines de investigación y su resultado fue normal.

El diagnóstico definitivo es de psoriasis vulgar de tipo I, actualmente con obesidad de grado I (de 2017 a 2018), pero previamente con obesidad de grado II (entre 2010 y 2017). Desde enero de 2018 hasta la actualidad el paciente presenta hipertensión arterial sistémica controlada.

El paciente requiere un plan de tratamiento multidisciplinario que incluye dermatología, nutrición y medicina interna.

El tratamiento dermatológico consta de monoterapia a base de adalimumab 40 mg/15 días desde hace cinco

Caso clínico 1

Se presenta el caso de un hombre de 51 años, originario de Oaxaca y residente en el estado de México, comerciante de ocupación. Sus datos de somatometría son: 78.55 kg, 1.60 m de altura, índice de masa corporal de 30.6, perímetro abdominal de 98 cm y presión arterial de 120/70 mmHg.

Los antecedentes hereditarios incluyen madre con diabetes mellitus de tipo 2, además de hipertensión arterial sistémica; sin antecedentes familiares de psoriasis. El paciente no presenta historia personal de alcoholismo ni tabaquismo, pero tiene una dieta rica en grasas (frituras) y carbohidratos (refrescos).

El paciente presenta un padecimiento de 16 años de evolución. A los 35 años fue diagnosticado con psoriasis leve, que se controló con esteroides tópicos durante un mes con mejoría del 100% y se mantuvo controlada durante ocho años. En el año 2010, y de manera súbita, presentó afectación del 30% de la superficie corporal, recibiendo tratamiento con metotrexato durante un año, con una dosis acumulada de 500 mg. La respuesta clínica fue buena, pero el tratamiento fue suspendido debido a la elevación de las transaminasas. Se mantuvo el trata-

miento tópico con betametasona/calcipotriol durante dos meses y un mes con calcipotriol, con buena respuesta; posteriormente en mantenimiento con tacrolimus al 0.1% por tres meses cada 12 h, y luego tres meses sólo los sábados y domingos cada 12 h. Durante un año el paciente no presentó lesiones.

En enero de 2013 inició con lesiones que afectaron a más del 60% de la superficie corporal, con un índice de la severidad del área de psoriasis (PASI) de 18.5. Se realizó escrutinio para terapia biológica: derivado proteico purificado, VIH, antígeno de superficie de la hepatitis B, anticuerpo a hepatitis C, química sanguínea, pruebas de función hepática y examen general de orina; sin contraindicación para iniciar el tratamiento biológico. Se inició adalimumab con dosis de inducción de 80 mg y posteriormente mantenimiento con 40 mg cada 15 días. A los tres meses el paciente presentaba el aclaramiento total de las lesiones. Por falta de disponibilidad del medicamento hubo dos interrupciones del tratamiento, siendo la última interrupción durante seis meses (de noviembre de 2016 a mayo de 2017). Durante los periodos de interrupción se utilizó metotrexato a dosis fija de 7.5 mg/semana (Fig. 1),

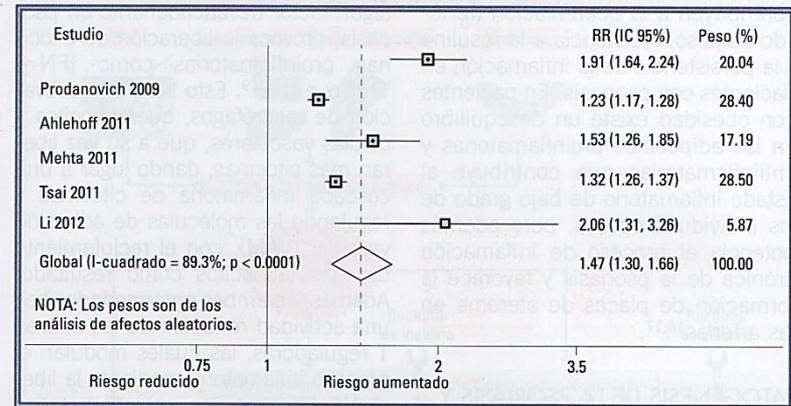


Figura 2. Asociación entre psoriasis y riesgo de ECV⁸.

3.04; IC 95%: 0.65-14.35), accidente cerebrovascular (HR: 1.59; IC 95%: 1.34-1.89) y mortalidad por ECV en general (*standardized mortality ratio* [SMR]: 1.37; IC 95%: 1.07-1.68), incluyendo mortalidad por enfermedad cerebrovascular, isquémica y arterial¹⁰. En general, los estudios epidemiológicos, revisiones sistemáticas y estudios de metaanálisis indican que la psoriasis es un factor de riesgo independiente de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), los cuales incluyen IM, accidente cerebrovascular y muerte por ECV^{11,12}. Además, los factores de riesgo para ECV, como diabetes, hipertensión, obesidad, elevado colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), elevada proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as), IM previo, arterioesclerosis, enfermedad periférica vascular, consumo de alcohol o ser fumador, son más frecuentes en pacientes con psoriasis que en la población general^{3,13}.

Hay numerosos mecanismos que relacionan el consumo de alcohol, el tabaquismo o la obesidad con la ECV. El consumo excesivo de alcohol produce hipertensión, disfunción endotelial, estrés oxidativo, activación de plaquetas y aumento de la trombocitosis, disminución de la fibrinólisis y aumento de trombos. Además, el consumo de alcohol es la segunda causa de hiperlipidemia en la población general¹⁴. Los constituyentes del tabaco, como productos químicos oxidantes, nicotina, monóxido de carbono y materia particulada, incrementan la peroxidación de los lípidos y contribuyen a varios mecanismos de la ECV, que incluyen inflamación, disfunción endotelial, oxidación de LDL y activación de plaquetas¹⁵. Por su parte, el tejido adiposo produce la secreción de adipocinas, mediadores con acción proinflamatoria y antiinflamatoria que incluyen el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y otras moléculas específicas como la leptina, adiponectina y resistina, que

contribuyen a la acumulación de tejido adiposo, resistencia a la insulina y la persistencia de la inflamación en pacientes con psoriasis. En pacientes con obesidad existe un desequilibrio en las adipocinas proinflamatorias y antiinflamatorias que contribuye al estado inflamatorio de bajo grado de los individuos obesos, pero además potencia el proceso de inflamación crónica de la psoriasis y favorece la formación de placas de aterosclerosis en las arterias^{16,17}.

PATOGÉNESIS DE LA PSORIASIS Y LA ARTERIOESCLEROSIS

La regeneración de la epidermis en pacientes con psoriasis tiene lugar de forma acelerada, cada 3-4 días, a diferencia de los 21-28 días de las pieles normales. Esta hiperproliferación de los queratinocitos es debida a la actividad alterada de las células T, como resultado de la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias como las interleucinas IL-12, IL-13, IL-17 y IL-22, interferón γ (IFN- γ) y TNF- α ¹.

Los mecanismos que relacionan la psoriasis con la arterioesclerosis y subsiguiente ECV no son plenamente conocidos, aunque las evidencias sugieren que la inflamación crónica, con la implicación del sistema inmunológico, puede contribuir a ambas enfermedades (Fig. 3)¹⁸. Los linfocitos T colaboradores o Th (*T helper cells*) de tipo 1 y tipo 17 (Th1/Th17) del sistema inmune celular están implicados en el desarrollo de las placas y propagación de la inflamación tanto de la psoriasis como de la arterioesclerosis. La activación de las células Th1 y Th17, por parte de antígenos como C-LDL oxidado en arterioesclerosis o

algún factor desencadenante en psoriasis, provoca la liberación de citocinas proinflamatorias como IFN- γ , TNF- α e IL-2¹⁹. Esto lleva a la activación de macrófagos, queratinocitos y células vasculares, que a su vez liberan más citocinas, dando lugar a una cascada inflamatoria de citocinas y regulando las moléculas de adhesión vascular (VAM), con el reclutamiento de más leucocitos como resultado. Además, en ambas enfermedades hay una actividad reducida de las células T reguladoras, las cuales modulan el proceso inflamatorio mediante la liberación de citocinas antiinflamatorias como IL-10 y el factor de crecimiento transformante b. Esto produce una hiperactividad de las células Th1 y Th17, dando lugar a las placas en la piel y arterias (o ateromas) típicas de la psoriasis y arterioesclerosis, respectivamente^{17,18}.

En la arterioesclerosis, la expresión de TNF- α e IL-1, inducida por las LDL oxidadas (LDLox), favorece la activación endotelial con la expresión de VAM, monocitos y linfocitos T. Los monocitos fagocitan estas LDLox y se transforman en células dendríticas, mientras que los macrófagos ejercen una función quimiotáctica sobre más monocitos y células musculares lisas de la pared arterial que dan lugar a más macrófagos, los cuales también se cargan de lípidos y se transforman en células dendríticas. La lisis de estas células desencadena un proceso inflamatorio local y da lugar al depósito lipídico extracelular. En torno al núcleo lipídico, la pared endotelial tiene una reacción conectiva con depósito de colágeno y fibrosis que forma la placa fibrosa, la cual estabiliza la placa de ateroma. Por otro lado, los linfocitos T producen mediadores

El tratamiento de la psoriasis, según su severidad y extensión, puede ser con agentes tópicos, fototerapia o terapia sistémica. Es importante elegir el tratamiento de los pacientes con psoriasis con opciones eficaces y seguras a largo plazo, pero también individualizar el tratamiento, y en aquellos pacientes con riesgo elevado de ECV considerar opciones terapéuticas que, además de mejorar los síntomas de la psoriasis, controlen la inflamación sistémica y, por lo tanto, reduzcan el riesgo de ECV.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Global report on psoriasis. 2016. World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/204417>
- Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5):826-50.
- Menter A, Griffiths CEM, Tabbey PW, Horn EJ, Sterry W; International Psoriasis Council. Exploring the association between cardiovascular and other disease-related risk factors in the psoriasis population: the need for increased understanding across the medical community. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(12):1371-7.
- Salunke AS, Nagargoje MV, Belgaumkar VA, Tolat SN, Chavan RM. 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 Diagn Res.* 2017;11(8):WC06-10.
- Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat.* 2008;19(1):5-21.
- Nijsten T, Wakkee M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. *J Invest Dermatol.* 2009;129(7):1601-3.
- Royo-Bordonada MA, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Boté J, Villar Álvarez F, Elosua R, et al. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Salud Pública.* 2016;90:e1-24.
- Gu WJ, Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Yin RX. Psoriasis and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol.* 2013;168(5):4992-6.
- Miller JM, Ellerkriv C, Yasdanyar S, Jemec GB. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(6):1014-24.
- Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(10):2340-6.
- Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):393-403.
- Puig U. Cardiometabolic comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1):58.

- Gutmark-Little I, Shah KN. Obesity and the metabolic syndrome in pediatric psoriasis. *Clin Dermatol.* 2015;33(3):305-15.
- Piano MR. Alcohol's effects on the cardiovascular system. *Alcohol Res.* 2017;38(2):219-41.
- US Department of Health and Human Services. How tobacco smoke causes disease: The biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the surgeon general. Atlanta, GA. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010.
- Jensen P, Skov L. Psoriasis and obesity. *Dermatology.* 2016;232(6):633-9.
- Coumbe AG, Pritzker MR, Duprez DA. Cardiovascular risk and psoriasis: beyond the traditional risk factors. *Am J Med.* 2014;127(1):12-8.
- Mosca S, Gargiulo P, Balato N, Di Costanzo L, Parente A, Paolillo S, et al. Ischemic cardiovascular involvement in psoriasis: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2015;178:191-9.
- Golden JB, McCormick TS, Ward NL. IL-17 in psoriasis: Implications for therapy and cardiovascular co-morbidities. *Cytokine.* 2013;62(2):195-201.
- Ilhan F, Kalkanli ST. Atherosclerosis and the role of immune cells. *World J Clin Cases.* 2015;3(4):345-52.
- Churton S, Brown L, Shin TM, Korman NJ. Does treatment of psoriasis reduce the risk of cardiovascular disease? *Drugs.* 2014;74(2):169-82.
- Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2):262-7.
- Ahlehoff O, Skov L, Gislasson G, Lindhardtsen J, Kristensen SL, Iversen L, et al. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med.* 2013;273(2):197-204.
- Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(1):114-35.
- Wu JJ, Poon KY, Channul JC, Shen AY. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148(11):1244-50.
- Gkalpakiotis S, Arenbergerova M, Gkalpakiotis P, Potockova J, Arenberger P, Kraml P. Impact of adalimumab treatment on cardiovascular risk biomarkers in psoriasis: Results of a pilot study. *J Dermatol.* 2017;44(4):363-9.
- Menter A, Thaçi D, Wu JJ, Abramovits W, Kerdell F, Arian D, et al. Long-term safety and effectiveness of adalimumab for moderate to severe psoriasis: results from 7-year interim analysis of the ESPRIT registry. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7(3):365-81.
- Egeberg A, Skov L, Joshi AA, Mallbris L, Gislasson GH, Wu JJ, et al. The relationship between duration of psoriasis, vascular inflammation, and cardiovascular events. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(4):650-6.
- Lindhardtsen J, Kristensen SL, Ahlehoff O. Management of cardiovascular risk in patients with chronic inflammatory diseases: current evidence and future perspectives. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2016;16(1):1-8.
- Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJ, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):17-28.

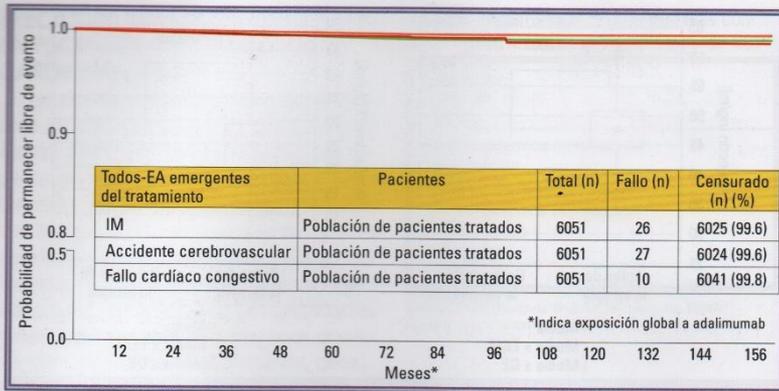


Figura 5. Tiempo hasta la aparición de EA de interés emergentes del tratamiento³⁰.

años en pacientes con o sin factores de riesgo coronario, respectivamente. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que algunas escalas de valoración del riesgo cardiovascular, como la escala SCORE o la CHA2DS2VASc, ofrecen resultados subóptimos en pacientes con enfermedades inflamatorias como la psoriasis. Esto demuestra la necesidad de desarrollar guías específicas para estos grupos de pacientes²⁹. Por otro lado, cambios en el estilo de vida pueden tener una influencia tanto en la psoriasis como en sus comorbilidades. El tabaquismo, el consumo de alcohol o la obesidad están relacionados con el riesgo de ECV, además de favorecer la aparición de psoriasis; por lo tanto, dejar de fumar o de consumir alcohol y reducir el índice de masa corporal puede ayudar a reducir los síntomas de la psoriasis y del riesgo de ECV².

En 2015/2016, la *European League Against Rheumatism* elaboró unas recomendaciones actualizadas del manejo del riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y otros desórdenes articulares infla-

matorios. Estas recomendaciones incluyen el control óptimo de la enfermedad para reducir el riesgo de ECV y evaluar los factores de riesgo de ECV en todos los pacientes como mínimo cada cinco años, examinando la presencia de placas arteroescleróticas asintomáticas mediante ultrasonidos en la carótida. También hacen recomendaciones sobre el estilo de vida a seguir, que incluyen una dieta saludable, hacer ejercicio de forma regular o dejar de fumar. El manejo del riesgo de ECV se debe realizar siguiendo las guías nacionales mediante antihipertensivos y estatinas, como en la población general, y se recomienda reducir el uso de corticosteroides y usar AINE con precaución³⁰.

CONCLUSIONES

La psoriasis es una enfermedad sistémica, inflamatoria, crónica con manifestaciones en piel, que se asocia con un mayor riesgo de ECV. La relación entre psoriasis y ECV se debe a que comparten características de su patogénesis.

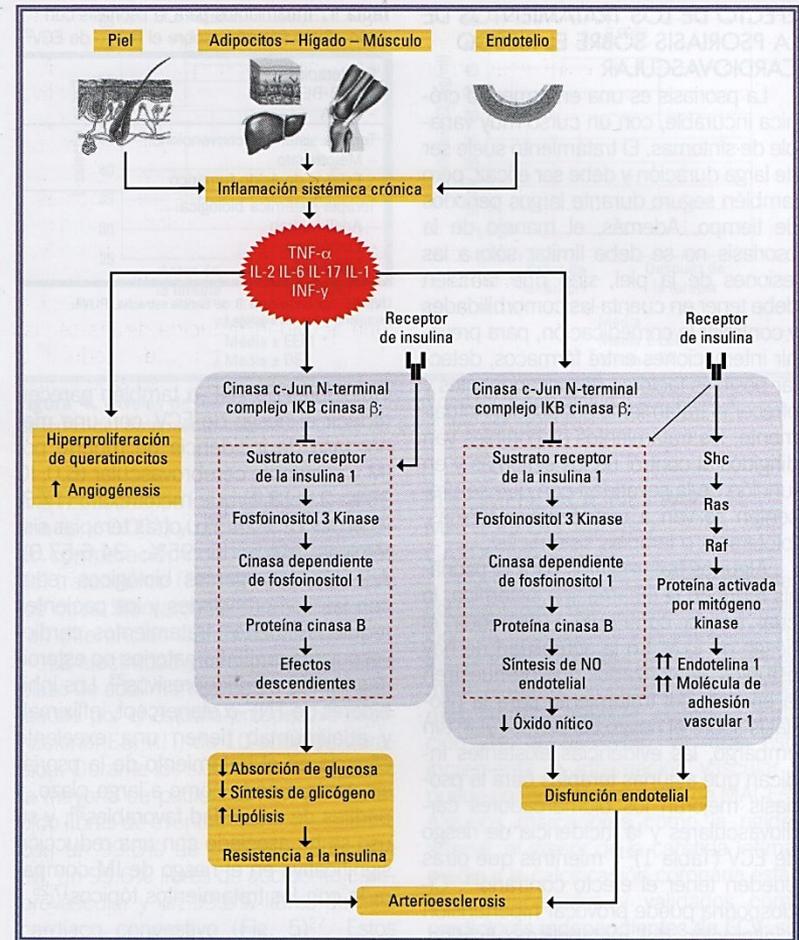


Figura 3. Mecanismos moleculares que asocian la inflamación sistémica, la resistencia a la insulina y arterioesclerosis en pacientes con psoriasis¹⁸.

proinflamatorios que intensifican la respuesta inflamatoria y empeoran el desarrollo de la enfermedad. Entre estos mediadores se encuentra IFN- γ , que promueve la inhibición de la síntesis de colágeno, lo cual tiene efectos

negativos sobre el depósito fibroso que protege la placa de ateroma facilitando su ruptura y liberación, pero además activa los monocitos y macrófagos dando continuidad a la respuesta patogénica²⁰.

EFEECTO DE LOS TRATAMIENTOS DE LA PSORIASIS SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR

La psoriasis es una enfermedad crónica incurable, con un curso muy variable de síntomas. El tratamiento suele ser de larga duración y debe ser eficaz, pero también seguro durante largos períodos de tiempo. Además, el manejo de la psoriasis no se debe limitar sólo a las lesiones de la piel, sino que también debe tener en cuenta las comorbilidades y controlar la medicación, para prevenir interacciones entre fármacos, detectar posibles factores desencadenantes y ofrecer el tratamiento adecuado. Actualmente, los tratamientos disponibles van dirigidos al control de los síntomas y en función de la severidad con que se presentan se van a usar terapias tópicas, fototerapia o terapias sistémicas¹.

Algunos tratamientos para la psoriasis reducen la inflamación sistémica, lo cual podría contribuir a disminuir el riesgo de ECV. En la actualidad no hay estudios aleatorizados que demuestren la eficacia del tratamiento para la psoriasis sobre el riesgo cardiovascular; sin embargo, las evidencias existentes indican que algunas terapias para la psoriasis mejoran los biomarcadores cardiovasculares y la incidencia de riesgo de ECV (Tabla 1)²¹, mientras que otras pueden tener el efecto contrario¹¹. Ciclosporina puede provocar hipertensión o alteración del metabolismo lipídico, los retinoides sistémicos aumentan los triglicéridos y reducen el C-HDL y la sensibilidad a la insulina, y metotrexato puede inducir un estado protrombótico. Por el contrario, hay datos que indican que algunos tratamientos sistémicos, como metotrexato, pueden ser cardioprotectores y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con psoriasis²². Otros tratamientos como los

Tabla 1. Tratamientos para la psoriasis con algún efecto favorable sobre el riesgo de ECV²¹

Fototerapia:
- UVB-BE
- PUVA
Terapia sistémica convencional:
- Metotrexato
- Ésteres de ácido fumárico
Terapia sistémica biológica:
- Adalimumab
- Etanercept
- Infliximab

UVB-BE: luz ultravioleta B de banda estrecha. PUVA: psoraleno y luz ultravioleta

inhibidores de TNF- α también parecen reducir el riesgo de ECV, con una menor tasa de incidencia de muerte por IM y accidente cerebrovascular (6.0; IC 95%: 2.7-13.4) que metotrexato (17.3; IC 95%: 12.3-24.3) u otras terapias sistémicas (44.5; IC 95%: 34.6-57.0). Además, los agentes biológicos reducen las comorbilidades y los pacientes requieren menos tratamientos cardiovasculares, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o antidepresivos²³. Los inhibidores de TNF- α etanercept, infliximab y adalimumab tienen una excelente eficacia en el tratamiento de la psoriasis, tanto a corto como a largo plazo, y perfiles de seguridad favorables²⁴, y su uso se ha asociado con una reducción significativa en el riesgo de IM comparado con los tratamientos tópicos^{17,25}.

Efecto de adalimumab sobre el riesgo cardiovascular

Un estudio piloto evaluó el impacto de adalimumab sobre biomarcadores de riesgo cardiovascular, como PCR-as, LDLox, complejo LDLox/b-glicoproteína I, VAM-1, E-selectina e IL-22 en pacientes con psoriasis moderada-severa. Después de tres meses de tratamiento con adalimumab, los pacientes presentaron

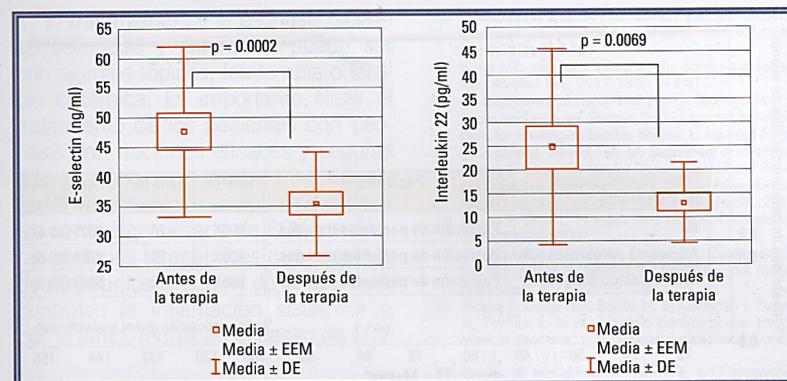


Figura 4. Niveles de los biomarcadores de riesgo de ECV, E-selectina e IL-22, antes y después del tratamiento con adalimumab en pacientes con psoriasis²⁹.

una reducción de los niveles de E-selectina ($p < 0.001$) y de IL-22 ($p < 0.001$) en comparación con los niveles antes del tratamiento (Fig. 4), mientras que los otros biomarcadores no presentaron diferencias significativas²⁶.

La efectividad y la seguridad a largo plazo de adalimumab están siendo evaluadas por el estudio prospectivo internacional ESPRIT, de 10 años de duración. Durante los siete años de registro, la mayoría de pacientes han permanecido libres de eventos cardiovasculares, con un 99.6% de pacientes libres de IM, un 99.6% libres de accidente cerebrovascular y un 99.8% libres de fallo cardíaco congestivo (Fig. 5)²⁷. Estos datos se han asociado a un buen perfil de eficacia y seguridad, ya que más del 50% de los pacientes alcanzan una valoración *Physician Global Assessment* de curada o mínima en cada visita anual. Por otro lado, la incidencia de eventos adversos (EA) serios emergentes del tratamiento, las infecciones serias y los tumores son 4.4, 1.0 y 1.0 por 100 pacientes-año, respectivamente.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

El mayor riesgo de ECV en pacientes con psoriasis hace necesaria la evaluación de marcadores y la valoración de los factores de riesgo del ECV que permitan la detección precoz de ECV. Además, se debe tener en cuenta la duración de la psoriasis, ya que ésta incrementa la inflamación vascular y puede acelerar el desarrollo de MACE²⁸. Algunos marcadores como la rigidez arterial, el grosor de la carótida íntima-media y la calcificación coronaria están bien establecidos y validados como predictores independientes de ECV; sin embargo, no es necesario emplearlos en la práctica clínica cotidiana¹⁷. En 2008, la *US National Psoriasis Foundation* recomendó evaluar a todos los pacientes con psoriasis para factores de riesgo cardiovascular, incluyendo la historia familiar, medir la presión sanguínea anualmente, valorar el grado de obesidad cada dos años y los niveles de lípidos y glucosa cada dos o cinco