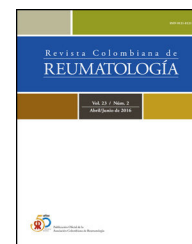




Asociación
Colombiana de
Reumatología®

Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Investigación original

Marcha psoriásica: una mirada desde la fisiopatología hasta el riesgo cardiovascular

Sneider Alexander Torres-Soto^a, Laura Andrea Silva-Quintero^b
y Wilmer Gerardo Rojas-Zuleta^{b,c,*}

^a Residencia de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia

^b Medicarte SAS, Medellín, Colombia

^c Medicarte SAS, Servicio de Medicina Interna, Clínica CES, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de noviembre de 2021

Aceptado el 1 de marzo de 2022

On-line el 21 mayo 2022

Palabras clave:

Psoriasis

Fisiopatología

Marcadores inflamatorios

Células endoteliales

Resistencia a la insulina

Ateroesclerosis

Enfermedad cardiovascular

R E S U M E N

La psoriasis es una enfermedad que va más allá de la afectación exclusivamente cutánea, cada día se reconoce más la importancia del compromiso sistémico, en especial por las comorbilidades asociadas. Dichas comorbilidades se explican por la marcada respuesta inflamatoria sistémica crónica mediada por citoquinas proinflamatorias (principalmente TNF- α , IL-23 e IL-17), las cuales desempeñan un papel importante en la inducción de la resistencia a la insulina, la disfunción endotelial, la aterosclerosis acelerada y el aumento del riesgo de eventos cardio-cerebrovasculares. La relación con estos desenlaces ha sido demostrada, y es allí donde surge el concepto de marcha psoriásica, un término que cobra cada día más importancia, cuyo objetivo es mantener y reforzar el enfoque de una enfermedad cutánea con compromiso sistémico, morbilidad asociada que puede ser prevenible y manejable. Los mecanismos fisiopatológicos que explican estos fenómenos son variables, sin embargo, se han dilucidado nuevos conceptos que han permitido mejorar el enfoque actual de la enfermedad, y así establecer mecanismos para disminuir el riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis.

© 2022 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Psoriatic march: A view from pathophysiology to cardiovascular risk

A B S T R A C T

Psoriasis is a disease that is not limited to skin involvement, the importance of systemic compromise is recognized more than ever, especially because of the associated comorbidities, which are explained by the marked chronic systemic inflammatory response mediated by pro-inflammatory cytokines (mainly TNF- α , IL23, IL 17), which play an important role in the induction of insulin resistance, endothelial dysfunction, accelerated atherosclerosis and

Keywords:

Psoriasis

Physiopathology

Inflammatory markers

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: wilmerrojas@clinicaces.edu.co (W.G. Rojas-Zuleta).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2022.03.006>

0121-8123/© 2022 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Endothelial cells
Insulin resistance
Atherosclerosis
Vascular diseases

the increased risk of cardio-cerebrovascular events. The relationship with these outcomes has been demonstrated and hence the concept of psoriatic march, a term that is gaining increasing importance aimed at maintaining and reinforcing the approach to a skin disease with systemic compromise, associated morbidity and mortality that can be preventable and manageable. The pathophysiological mechanisms that explain these phenomena are variable, however, new concepts have been identified, which have made it possible to improve the current approach to the disease and thus establish mechanisms to reduce cardiovascular risk in patients with psoriasis.

© 2022 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.
All rights reserved.

Introducción

La psoriasis (Pso) es una enfermedad sistémica crónica, mediada por mecanismos inmunes, factores ambientales¹ y susceptibilidad genética, dentro de la que se destaca el gen PSORS1 como principal determinante genético y HLA Cw6 como factor de susceptibilidad para el inicio temprano de la enfermedad^{2,3} (tabla 1). Su prevalencia global oscila en torno al 2-3%, sin diferencias en distribución por género, en tanto que su incidencia tiene un pico bimodal, el primero entre los 18 y los 39 años y el segundo entre los 50 y los 69 años². Se caracteriza por la afectación cutánea heterogénea y las lesiones más frecuentes son de tipo placa eritematosa, bien definidas, con escama gris plateada, mientras que otras formas incluyen pápulas y placas en forma de gotas, pústulas, entre otras, con un grado de extensión variable que se puede localizar en cualquier parte del cuerpo¹. Técnicas de imagen como la resonancia magnética y la ecografía musculoesquelética con Doppler pulsado han permitido documentar sitios de inflamación más allá de la piel⁴, entre ellos el órgano de la entesis (el lugar de inserción al hueso de tendones, ligamentos, cápsula articular, fascia, anillo fibroso de disco intervertebral), que es el sitio inicial de inflamación en la artritis psoriásica (Psa)⁵, la cual puede presentarse hasta en un 30% de los pacientes con Pso³. En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que se trata de un problema de salud global, por lo cual forma parte del plan de acción para la prevención y el control de enfermedades no transmisibles⁶.

Más allá de las manifestaciones en piel y uñas, es una enfermedad sistémica que se asocia con múltiples comorbilidades⁷. Los pacientes con Pso tienen cerca de 2 veces mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2⁸ y otros desórdenes metabólicos relacionados con resistencia a la insulina (obesidad, dislipidemia, síndrome metabólico), y se ha encontrado mayor riesgo en aquellos pacientes con mayor extensión y gravedad del compromiso cutáneo⁹. Asimismo, se observa incremento en el riesgo de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria intestinal, depresión y cáncer (principalmente tumores de piel, linfoma) entre otros¹⁰⁻¹².

Entre los mecanismos etiopatogénicos se han propuesto la predisposición genética y la interacción con el medio como eventos iniciadores de la enfermedad. Existen interacciones genéticamente programadas, principalmente aquellos genes involucrados en la función de la barrera cutánea (LCE3, DEFB4, GJB2), además de genes que participan en la respuesta inmune

innata como la cascada de señalización del factor nuclear- κ B (TNFAIP3, TNIP1, NFKBIA, REL, FBXL19, TYK2, NOS2, CARD14) y la señalización de la vía de interleucina 23 (IL-23)/IL-17 (HLA-C, IL12B, IL23R, IL23A, TRAF3IP2, ERAP1), como también otras moléculas de señalización biológica desencadenadas por factores ambientales (IFN- α , TNF- α , IL-36, NF)¹³⁻¹⁵.

Se ha establecido que en Pso la respuesta inflamatoria sistémica crónica establecida es similar a aquella que se observa en los pacientes con artritis reumatoide o enfermedad de Crohn¹⁶, debido a la elevación persistente de biomarcadores inflamatorios séricos inespecíficos como la proteína C reactiva y la haptoglobina¹⁷⁻¹⁸. Adicionalmente, se evidencia un aumento de los niveles séricos de TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18¹⁹ e IL-26²⁰. Esta inflamación sistémica lleva al proceso de disfunción endotelial y aterosclerosis acelerada, mediante el desarrollo de placas de ateroma en la capa íntima de las arterias, proceso subyacente que tiene como desencadenante final el desarrollo de eventos cardiovasculares. Esta aterogénesis es causada por la inflamación crónica de bajo grado como resultado de una interacción entre los mecanismos inmunitarios y las anomalías metabólicas dentro de la pared del vaso²¹.

Por medio de este concepto de inflamación sistémica-aterosclerosis acelerada, se ha llegado a la hipótesis de marcha psoriásica, un término acuñado por Wolf-Henning Boehncke en el 2010²², que resume la intrincada relación entre Pso, inflamación crónica y riesgo cardiovascular, así como la vía bidireccional entre Pso e inflamación sistémica, con la posterior inducción de resistencia a la insulina, disfunción endotelial, aterosclerosis y evento cardiovascular (ataque cerebrovascular e infarto de miocardio)^{14,13,22,23} (fig. 1).

Respuesta inflamatoria

Desde el inicio, la Pso se entendió como una enfermedad cutánea hiperqueratósica, no obstante, a lo largo del tiempo este concepto ha cambiado, y hoy se considera una enfermedad sistémica mediada por células T²³. Se ha encontrado que existe una alteración en la proporción Th1/Th2, con predominio de la respuesta inmune celular Th1, Th17 y Th22, favorecido por un aumento marcado en la producción de IL-23 generada por queratinocitos, células presentadoras de antígeno, células de Langerhans e intestino que polariza la respuesta hacia Th17 (encargadas de la producción de IL-17 A, principalmente)^{11,24}, lo cual estimula la secreción de IL-1, IL-6, TNF- α , y da lugar a la cascada inflamatoria que va a

producir activación y proliferación de queratinocitos, liberación de quimioquinas que promueve reclutamiento de células inflamatorias en la lesión, y que favorecen la angiogénesis y la hipervascularización en la dermis papilar²⁵.

Al igual que en pacientes con obesidad y enfermedad coronaria, en Pso se han encontrado niveles séricos elevados de TNF- α , IL-6, moléculas de adhesión como la molécula de adhesión celular 1 (ICAM-1) y la E-selectina, factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial (VEG-F), y durante los periodos de actividad de la enfermedad se ha demostrado su producción local en piel, tejido adiposo y tejido cardiovascular²⁶. Estas moléculas favorecen la amplificación de la respuesta inflamatoria, de manera que se facilita la activación de células inflamatorias (neutrófilos, macrófagos), como también la diferenciación y la supervivencia de los linfocitos T citotóxicos y de las células asesinas naturales. Además, favorecen la angiogénesis y la quimiotaxis de otras células inflamatorias. Por otra parte, se presenta una alteración de la vía de señalización de la insulina (inhibición de la tirosina-cinasa del receptor de insulina, activación del receptor activado de la proliferación de peroxisomas delta, activación de la fosfatasa de tirosina, activación de la cinasa de proteína de monofosfato de adenosina) y del metabolismo de lípidos-adipogénesis que lleva a incremento del tejido adiposo, dislipidemia y proliferación epidérmica. Con respecto al VEG-F, se ha demostrado que su elevación es persistente en el tiempo incluso en pacientes sin datos de actividad clínica, y se ha llegado a la conclusión de que en Pso existe inflamación crónica de bajo grado más que una inflamación recurrente²⁷.

Otro papel importante en la patogenia de la enfermedad está mediado por los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ de memoria en la unión epidérmica que expresan el antígeno 1 muy tardío (VLA-1), uniéndose así al colágeno tipo IV, lo cual permite la entrada en la epidermis, y contribuye a la inflamación mediante la liberación local de citocinas proinflamatorias del fenotipo Th1 y Th17²⁴.

Igualmente, se ha destacado el papel proinflamatorio de la activación del inflammasoma NLRP3, complejo molecular activador de caspasa 1 y promotor de inflamación mediante la liberación de múltiples citoquinas. En Pso se ha encontrado

una regulación al alta de este, de manera que se activa la caspasa-1 y con ello aumentan los niveles de IL-1 β , lo que desencadena respuestas inflamatorias de la pared vascular que conducen a la progresión de la aterosclerosis. Este complejo es activado por diversas señales de peligro, como cristales de colesterol, cristales de fosfato cálcico y lipoproteínas de baja densidad oxidadas en macrófagos, para iniciar respuestas inflamatorias en la lesión aterosclerótica^{28,29}.

Rol de la célula dendrítica

Como es bien conocido, diferentes poblaciones de células dendríticas (CD) se encuentran en la piel humana inactiva y se han dividido en 3 subconjuntos: las células epidérmicas de Langerhans (CL), las mieloides dérmicas y las plasmocitoides³⁰.

Las CD hacen parte del arsenal de células presentadoras de antígeno, y son las encargadas de iniciar y estimular la respuesta inmune tanto innata como adaptativa. De igual manera, desempeñan un papel crucial en las etapas iniciales de la enfermedad, y durante las exacerbaciones, al activarse en la dermis y en la epidermis. Tras esta activación, favorecen la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y de IL-23, lo que a su vez promueve el desarrollo de las subpoblaciones de linfocitos T (polarizando la respuesta hacia Th1 y Th17), que van a favorecer cambios vasculares y epidérmicos presentes en la Pso, como también el reclutamiento de células inflamatorias hacia la dermis y la epidermis, de manera que se perpetúa el fenómeno inflamatorio sistémico³¹.

Además, en enfermedad psoriásica, se ha descrito la acumulación hasta 30 veces superior de CD dérmicas mieloides en tejidos crónicamente inflamados con respecto a la piel normal, con un incremento en la relación entre CD y células T que demuestra un fenotipo inmaduro (CD11c⁺ BDCA-1⁻); ello favorece la proliferación y la supervivencia de células T y la polarización a Th1 y Th17³². Por otra parte, se ha encontrado alteración en la migración de CL, lo cual conlleva su retención a nivel dérmico y facilita una mayor respuesta inflamatoria³³.

Tabla 1 – Factores involucrados en la psoriasis

Factor asociado	Rol fisiopatológico
Medicamentos (betabloqueadores, litio, antimaláricos, antiinflamatorios no esteroideos, IECA, interferones, terbinafina) Radiación ultravioleta (p. ej., fototerapia)	Interfiere en sistema inmune, vías de señalización y secreción de citoquinas Efecto inmunorregulador y proapoptótico Regulación a la baja de IL-23/Th17 Estrés oxidativo Sobrexpresión de citoquinas Inducción de autoinmunidad, rotura de tolerancia inmunológica
Tabaquismo Dieta, obesidad Infecciones (estreptococo beta hemolítico, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Chlamydia psittaci</i> , virus de hepatitis C y VIH Genética	Predisposición a psoriasis PSORS y HLA-Cw6, entre otros Alteración en la regulación del sistema inmune y activación anormal de células T
Estrés	
IECA; inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; VIH: (virus de la inmunodeficiencia humana Fuente: Zeng et al. ¹⁵ , Mallon et al. ⁹⁴ , Tsankov et al. ⁹⁵ y Rademaker et al. ⁹⁶ .	

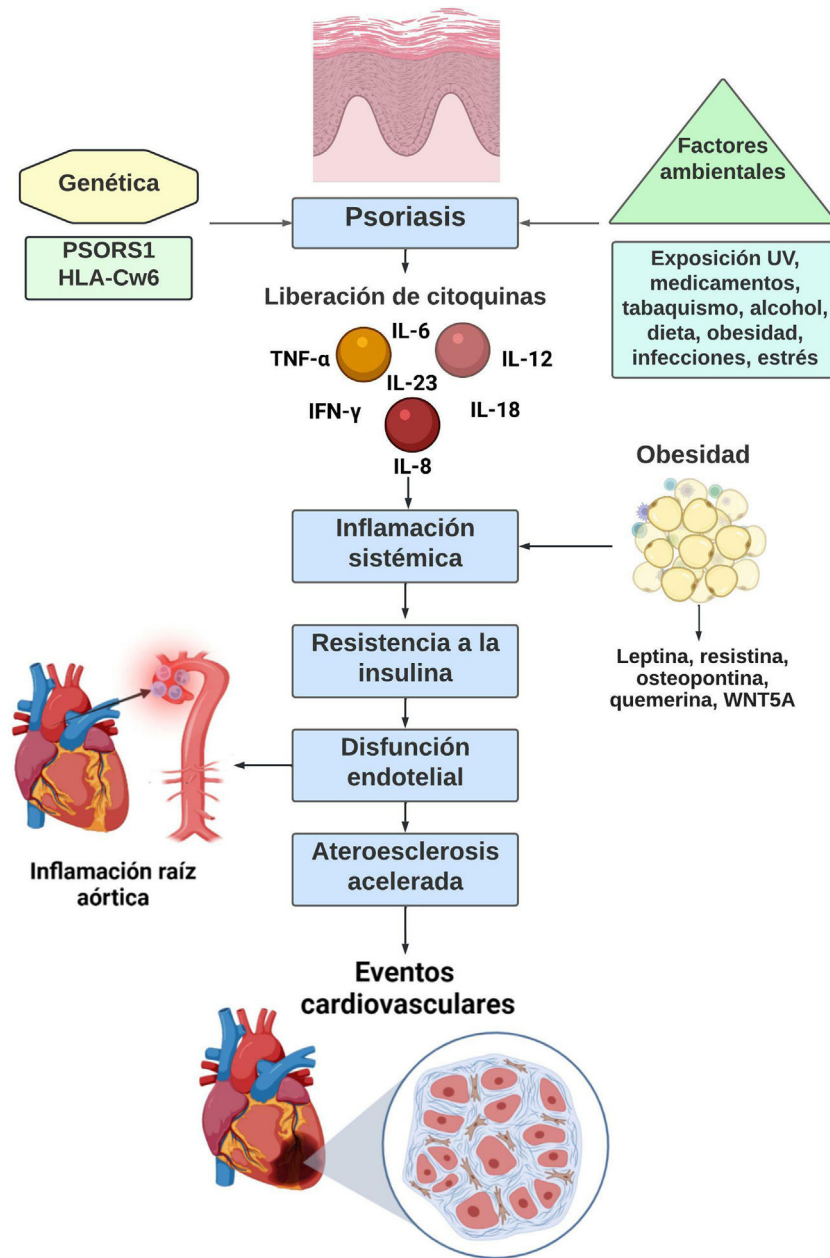


Figura 1 – Marcha psoriásica, secuencia de eventos fisiopatológicos: 1^{er} paso: predisposición genética; 2^o paso: interacción con el medio ambiente e inducción de respuesta inmune innata y adaptativa; 3^{er} paso: expresión de la enfermedad; 4^o paso: inflamación sistémica crónica que conlleva a resistencia a la insulina, disfunción endotelial, aterosclerosis acelerada y aumento del riesgo cardiovascular.

Receptores tipo Toll

Los receptores tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés) hacen parte de proteínas transmembranales tipo I, cuya función es el reconocimiento de patrones moleculares (PRR), entre ellos proteínas, ácidos nucleicos y lipopolisacáridos que desempeñan un rol fundamental en la barrera cutánea como parte de la respuesta inmune innata, bien sea contra microorganismos, o participando en enfermedades autoinmunes o inflamatorias (como la enfermedad psoriásica)³⁴.

Los TLR2 y TLR3 se expresan constitutivamente en queratinocitos normales y en mayor cantidad que otros receptores de esta misma familia. La activación de TLR2 conduce a la producción de TNF-α e IL-6 y, asimismo, mejora la función de la barrera de las uniones estrechas en la epidermis tras la invasión de patógenos. Por su parte, TLR3 es parte fundamental de la reparación normal de la barrera cutánea después del daño tisular, induciendo así la expresión y la función de los componentes de unión estrecha, y favoreciendo la reepitelización, la granulación y la neovascularización necesarias para la cicatrización de las heridas³⁵.

En Pso se ha demostrado una sobreexpresión de TLR2, TLR5 y TLR9. En población asiática se ha encontrado que el polimorfismo de nucleótido simple rs3804099 de TLR2 confiere susceptibilidad para el desarrollo de Pso vulgar³⁶.

TLR2 favorece la expresión de TLR4 en las CD epidérmicas y dérmicas. Esta vía TLR2/4 facilita la translocación nuclear del factor nuclear kappa B (NF- κ B) y el aumento de la expresión de TNF- α e IL-8 en queratinocitos psoriásicos, promoviendo el fenómeno inflamatorio en la placa, y esto último sugiere un rol determinante de TLR2 en la patogénesis de Pso³⁷.

Disfunción endotelial

La disfunción endotelial consiste en un desequilibrio en la liberación de factores vasodilatadores (óxido nítrico, prostaciclina) y vasoconstrictores (endotelina y angiotensina II). En pacientes con Pso se ha evidenciado aumento de endotelina producida al parecer por queratinocitos, lo que altera el balance y favorece la vasoconstricción y la vía aterogénica²².

Adicionalmente, en Pso la disfunción endotelial se ha correlacionado con la obesidad. Esta estrecha relación se ha explicado por las adipocinas, proteínas producidas a nivel de tejido adiposo cuyos niveles son directamente proporcionales al tamaño de las células adiposas y a la acumulación de tejido adiposo. Pueden tener fenotipo proinflamatorio (leptina, resistina, osteopontina, quemerina, WNT5A, entre otros) o antiinflamatorias (adiponectina, SRFP5, omentina, ghrelina y lipocalina 2) y se ha encontrado que los pacientes con Pso tienen niveles bajos de adiponectina, lo que constituye un factor de riesgo para disfunción endotelial³³.

Otro factor importante en la disfunción endotelial es el incremento en la activación de plaquetas y su asociación con eventos cardiovasculares, en relación con la interacción con quimiocinas, principalmente ligando de quimioquina 2 y 5 (CCL2, CCL5)^{38,39}, por tal motivo, se ha estudiado como posible blanco terapéutico. Así, en un ensayo clínico, Garshick et al. mostraron que dosis bajas de aspirina redujeron la producción de tromboxano B2 y esto redujo la expresión de la transcripción proinflamatoria, lo que sugiere un posible efecto benéfico en pacientes con Pso. No obstante, se requieren estudios clínicos con desenlaces cardiovasculares para demostrar el efecto terapéutico⁴⁰.

Alba et al., en un estudio de microdiálisis intradérmica, demostraron perturbación en la función endotelial de la microcirculación, específicamente una alteración en la vasodilatación dependiente de óxido nítrico e independiente del estrés oxidativo aumentado, con un descenso en la biodisponibilidad de óxido nítrico⁴¹. Asimismo, se ha encontrado una relación entre IL-23 y disfunción endotelial. En tal sentido, Sherlock et al. demostraron en un modelo murino que esta induce inflamación en la raíz aórtica por medio de la activación de linfocitos CD3⁺ CD4⁻ CD8⁺⁴².

Obesidad y resistencia a la insulina

La obesidad constituye un factor predisponente para la aparición de Pso, con una prevalencia estimada del 23,5%. No es solo que la obesidad pueda preceder a la Pso, existe una relación

recíproca entre las dos: al comparar con cohortes de pacientes sin Pso, se ha observado un aumento del riesgo relativo para el diagnóstico *de novo* de obesidad en aquellos pacientes que tienen de base Pso (HR: 1,18; IC 95%: 1,14-1,23)⁴³. Además, se constituye en factor pronóstico. Se ha demostrado empeoramiento de Pso en pacientes obesos^{15,23}, y se asocia con mayor riesgo de compromiso cutáneo moderado a grave, medido con PASI (OR: 2,23; IC 95%: 1,63-3,05)⁴⁴.

La inflamación sistémica sostenida induce resistencia a la insulina. Okin et al. encontraron que la inflamación suprime la enzima de la biosíntesis de ácido biliar CYP7A1, lo que lleva a la acumulación de 2 metabolitos pirofosfato de farnesilo (FPP) y pirofosfato de geranilgeranilo (GGPP) de la vía del mevalonato hepático, y esto último conlleva una glucosa en ayunas elevada, que es reversible al suprimir FPP y GGPP en modelos de ratones⁴⁵. El estado proinflamatorio es deletéreo para las células pancreáticas. Grieco et al. demostraron, en este sentido, que la IL-17 produce un estado proapoptótico en los islotes pancreáticos y genera un microambiente que inhibe la secreción de insulina, favoreciendo así el estado hiperglucémico y la subsecuente resistencia a la insulina⁴⁶. Boehncke et al. encontraron una relación directamente proporcional entre la gravedad de Pso (medida por el PASI) y la resistencia a la insulina, con el consecuente mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2⁴⁷. Además, en un metaanálisis llevado a cabo por Coto-Segura et al. se encontró que los pacientes con Pso tienen mayor riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2 durante el seguimiento (OR: 1,76; IC 95%: 1,59-1,96)⁴⁸. Sumado a lo anterior, experimentan mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares asociadas con la enfermedad⁴⁹.

Se ha encontrado que la resistencia a la insulina contribuye directamente al fenotipo epidérmico, lo que ocasiona hiperproliferación y diferencia alterada de queratinocitos. Sin embargo, la relación entre psoriasis y enfermedades metabólicas también ha sido puesta en evidencia por la inflamación crónica conocida, y en este sentido se observa cómo la resistencia a la insulina y los factores secretados por adipocitos (adipocinas) son factores conductores⁵⁰. Por ejemplo, la resistencia a la insulina y a HDL disfuncional ocurre concomitante con el desarrollo de la inflamación del tejido adiposo⁵¹.

Adicionalmente, la Pso se ha relacionado con varios factores de riesgo metabólico, entre ellos dislipidemia, hígado graso no alcohólico e hipertensión y eventos cardiovasculares^{52,53}. Mutairi et al. han demostrado que los pacientes con psoriasis moderada-grave tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria (OR: 2,97; IC 95%: 1,88-4,69), obesidad (OR: 2,356; IC 95%: 1,934-2,87), diabetes mellitus tipo 2 (OR: 3,137; IC 95%: 2,675-3,68), hipertensión arterial (OR: 3,597; IC 95%: 3,015-4,29), dislipidemia (OR: 3,379; IC 95%: 2,631-4,34) y síndrome metabólico (OR: 2,619; IC 95%: 2,092-3,279). Este riesgo se encuentra relacionado de manera directa con la gravedad de la afectación cutánea⁵⁴.

Adipocinas en Pso

Las adipocinas proinflamatorias desempeñan un papel fundamental en el fenómeno inflamatorio crónico, la disfunción endotelial y la aterosclerosis acelerada⁵⁵. La leptina, una

proteína codificada por el gen de la obesidad en el cromosoma 7, participa en el control del peso corporal regulando la ingesta de alimentos y el gasto calórico. Adicionalmente, regula los procesos de vasoconstricción mediados por angiotensina II y vasodilatación mediados por óxido nítrico⁵⁶; asimismo, regula la expresión de moléculas de adhesión, la angiogénesis y la proliferación de queratinocitos⁵⁷. La obesidad induce un estado de hiperleptinemia, las células del sistema inmune (CD, macrófagos, neutrófilos, células T efectoras y reguladores) poseen receptores para leptina. Corriente abajo, esta estimulación promueve la proliferación y la supervivencia celular e incrementa la producción de TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-17, lo que favorece el fenotipo proinflamatorio⁵⁸.

En pacientes con Pso y Psa se ha demostrado elevación de leptina en comparación con individuos sanos y se correlaciona con la actividad de la enfermedad⁵⁹. Sin embargo, el inicio de la terapia sistémica en Pso (tanto sintética como biológica) no ha demostrado la disminución de los niveles de leptina y otras adipocinas⁶⁰, y ello sugiere que el fenómeno inflamatorio crónico en la obesidad sea un factor independiente de Pso. No obstante, todavía es tema de intenso debate⁶¹.

Ateroesclerosis acelerada

La inflamación sistémica crónica de bajo grado, resultado de la interacción entre los mecanismos inmunes y las anomalías metabólicas dentro de la pared del vaso, ocasiona el proceso de aterogénesis acelerada. En pacientes con Pso se ha encontrado de forma temprana un cambio cualitativo en la capa íntima de las arterias (disfunción endotelial)¹⁸.

Asimismo, se ha demostrado inflamación de la raíz aórtica en comparación con personas sin Pso, como un marcador subrogado de eventos cardiovasculares mayores⁶². Está inflamación de la raíz aórtica tiene directa relación con la severidad de la estenosis de las arterias coronarias epicárdicas, lo que confirma el mayor riesgo de eventos cardiovasculares en esta población⁶³.

Engrosamiento íntima

El uso de ultrasonido para la evaluación del engrosamiento de íntima-media de la arteria carotídea provee un método útil para la evaluación de la ateroesclerosis subclínica⁶⁴. Se ha encontrado relación en estudios analíticos entre Pso e incremento del grosor de la íntima media carotídea que contribuye a ateroesclerosis y posteriores desenlaces cardiovasculares, como lo demostraron Argote et al., quienes hallaron un promedio de engrosamiento de íntima carotídea medido por ecografía de 0,7 mm en 40 pacientes con Pso⁶⁵. Abrahão-Machado et al., en un estudio de 50 pacientes con Pso en placa, encontraron correlación fuerte positiva entre puntaje de riesgo de Framingham y medición cuantitativa de engrosamiento de íntima-media de carótida. Esto lo convierte en una herramienta útil en la evaluación de riesgo cardiovascular en pacientes con Pso⁶⁴.

Eventos cardiovasculares

La asociación entre Pso y el aumento del riesgo cardiovascular es muy conocida. En 1974 McDonald y Calabresi describieron el aumento de la incidencia de la enfermedad vascular oclusiva en 253 pacientes con Pso sin tratamiento sistémico específico, y encontraron que el 11,5% de los individuos presentaban uno o más eventos oclusivos arteriales (ataque cerebrovascular, infarto de miocardio, tromboflebitis y embolismo pulmonar)⁶⁶, y esto ha sido corroborado con varios estudios epidemiológicos a lo largo del tiempo⁶⁷⁻⁷⁰.

Es importante destacar que el riesgo cardiovascular elevado no solo se debe a factores intrínsecos. La dieta rica en ácidos grasos saturados también tiene un efecto deletéreo en la amplificación de la inflamación de la Pso, ya que puede cambiar la composición de la membrana celular y alterar la señalización interna celular que lleva a una activación de la proteína quinasa C y las MAP quinasas. Esto último produce un aumento en la secreción de la IL-6 e IL-8^{71,72}, lo que resalta la importancia de la dieta en el control de la enfermedad. Herbert et al. demostraron que la dieta baja en ácidos grasos y rica en omega 3, junto con el tratamiento convencional, disminuye la gravedad de la psoriasis⁷³.

Un estilo de vida poco saludable, aunado a la inflamación sistémica crónica y el aumento de los niveles sistémicos y locales (piel y articulaciones) de TNF- α e IL-6⁷⁴, es deletéreo y favorece la ateroesclerosis temprana, fomentando la aparición de eventos adversos cardiovasculares⁷⁵. Gelfand et al. demostraron que los pacientes con Pso grave experimentan un 50% de aumento del riesgo de muerte, que se mantiene incluso después de ajustar los factores de riesgo para mortalidad (tabaquismo; índice de masa corporal; infarto de miocardio; insuficiencia cardíaca congestiva; enfermedad vascular periférica; enfermedad cerebrovascular; demencia; enfermedad pulmonar crónica; enfermedad reumatológica; enfermedad de úlcera péptica; enfermedad hepática; diabetes mellitus y complicaciones crónicas; hemiplejía o paraplejía; enfermedad renal; neoplasia maligna; tumor sólido metastásico y sida), siendo esta prematura entre los 3 y los 6 años, en comparación con personas sin Pso⁷⁶. La mortalidad debido a eventos cardio-cerebrovasculares está asociado con la Pso como factor de riesgo independiente⁷⁷⁻⁷⁹. Raaby et al. demostraron que el riesgo depende de la gravedad y la extensión del dominio cutáneo: a mayor extensión, mayor riesgo de eventos cerebrovasculares (HR: 1,10 y 1,38 para psoriasis moderada y grave, respectivamente; infarto agudo al miocardio; HR: 1,20 y 1,70 para psoriasis moderada y grave, respectivamente)⁸⁰. Lo anterior resalta la importancia de identificar ágilmente a los pacientes con afectación extensa con mayor riesgo cardiovascular que se beneficien del inicio temprano de terapia sistémica.

Artritis psoriásica

La Psa afecta hasta el 30% de los pacientes con Pso y ocasiona graves limitaciones físicas y discapacidad. Se han descrito algunos factores fundamentales implicados en el

Tabla 2 – Factores involucrados en la artritis psoriásica

Factor involucrado	Rol fisiopatológico
Tabaquismo	Aumenta actividad y gravedad de artritis psoriásica
Predisposición genética	Susceptibilidad para el desarrollo de la artritis psoriásica (HLA-Cw*0602, HLA-B27, HLA-B38, HLA-B39, gen IL23R)
Gravedad de psoriasis	Mediado por Th1 (secreción crónica de TNF-α por macrófagos), Th17 y linfocitos T CD8+ citotóxicos autorreactivos (inflamación y daño tisular)
Infección por estreptococo β-hemolítico	Reactividad cruzada entre estos Ag y los presentes en la piel
Obesidad	Inflamación crónica, hiperleptinemia (factor proinflamatorio) y TNF-α (activación y reclutamiento de células inmunitarias en la sinovia)

TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.
Fuente: Ogdie y Gelfand⁹⁷, González et al.⁹⁸ y Galíndez y Carmona⁹⁹.

desarrollo de la Psa⁸⁰⁻⁸² (tabla 2), y al igual que la Pso conlleva un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (prevalencia de obesidad, hipertensión, dislipidemia y diabetes). Polachek et al. demostraron que los pacientes con Psa experimentan un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares (OR: 1,43; IC 95%: 1,24-1,66), infarto agudo de miocardio (OR: 1,68; IC 95%: 1,31-2,15), ataque cerebrovascular (OR: 1,22; IC 95%: 1,05-1,41) y falla cardíaca (OR: 1,32; IC 95%: 1,11-1,57), en comparación con la población general y equiparable al de Pso con afectación grave. Ello sugiere que, a mayor inflamación sistémica indicada por la actividad de la enfermedad, mayor riesgo cardiovascular⁸³. Entre los predictores clínicos asociados con mayor riesgo cardiovascular se encuentran la dactilitis (riesgo relativo [RR]: 1,20; IC 95%: 1,10-1,35) y el número de articulaciones dolorosas (RR: 1,94; IC 95%: 1,15-3,27)⁸⁴.

Los estudios en pacientes con Psa demuestran mayor disfunción endotelial⁸⁵, aterosclerosis subclínica y rigidez arterial⁸⁶, por lo que el mecanismo fisiopatológico es similar al menos en parte a lo expuesto en relación con el concepto de marcha psoriásica.

Evaluación y disminución del riesgo cardiovascular

A pesar de la relación demostrada entre Pso, Psa y mortalidad cardiovascular, no existe una recomendación dirigida a esta población para prevenir y manejar el riesgo cardiovascular, por lo que el manejo se lleva a cabo de acuerdo con las guías de manejo de riesgo en población general, lo que puede potencialmente subestimar el riesgo y limitar las intervenciones agresivas en esta población. No obstante, entender la psoriasis, su fisiopatología compleja y la relación con la multimorbilidad, permite tener objetivos más ambiciosos para lograr un mejor control de la actividad en el dominio cutáneo, articular (tanto periférico como axial), de entesitis y dactilitis, tratamiento intensivo y temprano de

comorbilidades, y de esta forma impactar en los desenlaces cardiovasculares⁸⁷.

En relación con el uso de la terapia sistémica y su impacto en desenlaces cardiovasculares en Pso, aún es materia de estudio, a diferencia de otras enfermedades inflamatorias sistémicas como la artritis reumatoide, para la cual se ha demostrado el impacto del uso de la terapia sintética y biológica en la disminución del riesgo cardiovascular^{88,89}. En Pso un metaanálisis encontró evidencia limitada con relación a la disminución de riesgo de todos los eventos cardiovasculares con uso de terapia sistémica (antiinflamatorios no esteroides, corticoesteroides, metotrexate, anti-TNF-α)⁸³, mientras que en Psa, Roubille et al. demostraron que el uso de terapia sistémica (biológica y sintética) disminuía el riesgo de todos los eventos cardiovasculares (HR: 0,75; IC 95: 0,63-0,91). Desde el punto de vista clínico, es fácil intuir que el adecuado control de la actividad en los dominios de la enfermedad, aunado al control de los factores de riesgo tradicionales modificables, tiene un impacto significativo en la disminución del riesgo cardiovascular que se demostrará en el largo plazo⁸⁹.

Con relación al uso de estatinas, grupo farmacológico pilar del tratamiento de hiperlipidemia, se ha demostrado un efecto inmunomodulador (favorecen la respuesta mediadas por Th1, inhiben la inducción del complejo mayor de histocompatibilidad II, evitan la liberación de citocinas y la degranulación de los mastocitos e inhiben las interacciones entre quimiocinas proinflamatorias). Por tal efecto, se ha estudiado su utilidad en Pso. Un metaanálisis que incluyó 5 estudios demostró en pacientes con Pso grave que recibieron estatinas vs. placebo, una mejoría en el PASI estadísticamente significativa, una diferencia de medias de 2,76, (IC 95%: 0,49-5,04). Sin embargo, no es claro si el uso rutinario de estatinas en pacientes con Pso sin hiperlipidemia tiene un impacto en la disminución del riesgo de enfermedad coronaria u otras enfermedades ateroscleróticas. Teóricamente, deberían beneficiarlos dado que está comprobado que disminuyen el riesgo de manifestaciones clínicas del proceso aterosclerótico en pacientes con alto riesgo cardiovascular, no obstante, se requieren estudios bien diseñados que demuestren a largo plazo el impacto clínico con el uso cotidiano⁹⁰.

Con relación al uso de ácido acetilsalicílico, se necesitan investigaciones adicionales para evaluar su eficacia en la prevención primaria y la reducción del riesgo cardiovascular en psoriasis²⁸.

Además de las medidas terapéuticas previamente descritas, se recomienda el adecuado control de los factores de riesgo tradicionales, así como el control del peso, la suspensión del tabaquismo y hacer ejercicio físico, lo cual ha demostrado que disminuye la concentración de citoquinas como TNF-α, IL6, IL8 y proteína quimioatrayente de monocitos, y reduce la PCR, lo que podría traducirse en una disminución del riesgo cardiovascular y la gravedad de la psoriasis, así como una mejoría de la calidad de vida⁹¹⁻⁹³.

Conclusiones

La psoriasis es una enfermedad compleja. Más allá de la afectación cutánea, se debe entender como una enfermedad

sistémica que se asocia con mayor riesgo de mortalidad cardiovascular. El término marcha psoriásica hace referencia a la relación entre Pso, actividad de la enfermedad, inflamación sistémica, resistencia a la insulina, aterosclerosis acelerada y riesgo cardiovascular. Los mecanismos fisiopatológicos que explican estos fenómenos son variables y no se han dilucidado por completo. Entender estos mecanismos de inflamación es de vital importancia para influir en el manejo sistémico y multimodal de la enfermedad. Es imperativa la evaluación individual del riesgo cardiovascular en Pso y Psa, como también el tratamiento intensivo de la actividad de la enfermedad y los factores de riesgo cardiovascular tradicionales para disminuir la morbimortalidad, sin embargo, se requiere mayor evidencia acerca de la evaluación del riesgo y el impacto de estas intervenciones en los desenlaces cardiovasculares.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386:983-94, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61909-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61909-7).
- Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, et al. Psoriasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16082, <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.82>.
- Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, Gladman DD, Coates LC, Jullien D, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:251.e19-65.e19.
- Boehncke WH. Systemic inflammation and cardiovascular comorbidity in psoriasis patients: Causes and consequences. *Front Immunol*. 2018;9:579, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00579>.
- Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: From pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13:731-41, <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2017.188>.
- Sixty-Seventh World Health Assembly. Psoriasis. 2014 [consultado 8 Nov 2021] Disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67/A67_R9-en.pdf.
- Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:982-6, [http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)91336-x](http://dx.doi.org/10.1016/0190-9622(95)91336-x).
- Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Margolis DJ, Gelfand JM. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012;148:995-1000, <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2012.1401>.
- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2013;149:84-91, <http://dx.doi.org/10.1001/2013.jamadermatol.406>.
- Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Ogdie Beatty A, Gelfand JM. The risk of cancer in patients with psoriasis: A population-based cohort study in the health improvement network. *JAMA Dermatol*. 2016;152:282-90, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.4847>.
- Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: Classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol*. 2015;90:9-20, <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153038>.
- Gerdes S, Mrowietz U. Comorbidities and psoriasis Impact on clinical practice [Article in German]. *Hautarzt*. 2012;63:202-13, <http://dx.doi.org/10.1007/s00105-011-2230-x>.
- Hugh JM, Weinberg JM. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis*. 2018;102:6-12.
- Puig L, Julià A, Marsal S. The pathogenesis and genetics of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:535-45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2012.11.006>.
- Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 2017;44:863-72, <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.13806>.
- Villanova F, Di Meglio P, Nestle FO. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72 Suppl 2:ii104-10, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203037>.
- Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004;150:917-28, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2004.05984.x>.
- Garbaraviciene J, Diehl S, Varwig D, Bylaite M, Ackermann H, Ludwig RJ, et al. Platelet P-selectin reflects a state of cutaneous inflammation: Possible application to monitor treatment efficacy in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2010;19:736-41, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01095.x>.
- Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha IFN-gamma IL-6 IL-8 IL-12 IL-17 IL-18 in patients with active psoriasis correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*. 2005;2005:273-9, <http://dx.doi.org/10.1155/M.I.2005273>.
- Itoh T, Hatano R, Komiya E, Otsuka H, Narita Y, Aune TM, et al. Biological effects of IL-26 on T cell-mediated skin inflammation, including psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2019;139:878-89, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2018.09.037>.
- Eder L, Gladman DD. Atherosclerosis in psoriatic disease: Latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015;7:187-95, <http://dx.doi.org/10.1177/1759720X15591801>.
- Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The "psoriatic march": A concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011;20:303-7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x>.
- Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: Implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 2:S3-11, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04410.x>.
- Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4:a015354, <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a015354>.
- Golden JB, McCormick TS, Ward NL. IL-17 in psoriasis: Implications for therapy and cardiovascular co-morbidities. *Cytokine*. 2013;62:195-201, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2013.03.013>.
- Londoño A, González C, Castro L, Puig L. Psoriasis y su relación con el síndrome metabólico. *Rev Col Reumatol*. 2013;20:228-36.
- Detmar M, Brown LF, Claffey KP, Yeo KT, Kocher O, Jackman RW, et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med*. 1994;180:1141-6, <http://dx.doi.org/10.1084/jem.180.3.1141>.

28. Garshick MS, Barrett TJ, Wechter T, Azarchi S, Scher JU, Neimann A, et al. Inflammasome signaling and impaired vascular health in psoriasis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39:787–98, <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.312246>.
29. Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 Inflammasomes in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24:443–51, <http://dx.doi.org/10.5551/jat.RV17001>.
30. Zaba LC, Krueger JG, Lowes MA. Resident and “inflammatory” dendritic cells in human skin. *J Invest Dermatol.* 2009;129:302–8, <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2008.225>.
31. Mrowietz U, Reich K. Psoriasis–new insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106:11–8, <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2009.0011>.
32. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Abello MV, Novitskaya I, Pierson KC, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol.* 2009;129:79–88, <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2008.194>.
33. Lynch M, Ahern T, Sweeney CM, Malara A, Tobin AM, O’Shea D, et al. Adipokines psoriasis systemic inflammation endothelial dysfunction. *Int J Dermatol.* 2017;56:1103–18, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.13699>.
34. Miller LS, Modlin RL. Toll-like receptors in the skin. *Semin Immunopathol.* 2007;29:15–26, <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-007-0061-8>.
35. Sun L, Liu W, Zhang LJ. The role of toll-like receptors in skin host defense, psoriasis, and atopic dermatitis. *J Immunol Res.* 2019;2019(1824624), <http://dx.doi.org/10.1155/2019/1824624>.
36. Shi G, Wang T, Li S, Cheng Y, Sheng P, Fan Y, et al. TLR2 and TLR4 polymorphisms in Southern Chinese psoriasis vulgaris patients. *J Dermatol Sci.* 2016;83:145–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.04.014>.
37. Smith RL, Hébert HL, Massey J, Bowes J, Marzo-Ortega H, Ho P, et al. Association of Toll-like receptor 4 (TLR4) with chronic plaque type psoriasis and psoriatic arthritis. *Arch Dermatol Res.* 2016;308:201–5, <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-016-1620-4>.
38. Weber C. Platelets chemokines in atherosclerosis: Partners in crime. *Circ Res.* 2005;96:612–6, <http://dx.doi.org/10.1161/01.RE.S.0000160077.17427.57>.
39. Siegel D, Devaraj S, Mitra A, Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Jialal I. Inflammation, atherosclerosis, and psoriasis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;44:194–204, <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-012-8308-0>.
40. Garshick MS, Tawil M, Barrett TJ, Salud-Gnilo CM, Eppler M, Lee A, et al. Activated platelets induce endothelial cell inflammatory response in psoriasis via COX-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:1340–51, <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.314008>.
41. Alba BK, Greaney JL, Ferguson SB, Alexander LM. Endothelial function is impaired in the cutaneous microcirculation of adults with psoriasis through reductions in nitric oxide-dependent vasodilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;314:H343–9, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpheart.00446.2017>.
42. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR- γ t⁺ CD3⁺ CD4⁺ CD8⁺ enthesal resident T cells. *Nat Med.* 2012;18:1069–76, <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2817>.
43. Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159:895–902, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08707.x>.
44. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* 2012;2:e54, <http://dx.doi.org/10.1038/nutd.2012.26>.
45. Okin D, Medzhitov R. The effect of sustained inflammation on hepatic mevalonate pathway results in hyperglycemia. *Cell.* 2016;165:343–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.023>.
46. Grieco FA, Moore F, Vigneron F, Santin I, Villate O, Marselli L, et al. IL-17A increases the expression of proinflammatory chemokines in human pancreatic islets. *Diabetologia.* 2014;57:502–11, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-013-3135-2>.
47. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Badenhoop K, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol.* 2007;157:1249–51, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08190.x>.
48. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, González-Lara L, Queiro-Silva R, Martínez-Cambor P, Maldonado-Seral C, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2013;169:783–93, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12473>.
49. Armstrong AW, Guérin A, Sundaram M, Wu EQ, Faust ES, Ionescu-Ittu R, et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:968.e2–77.e2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.1095>.
50. Napolitano M, Megna M, Monfrecola G. Insulin resistance and skin diseases. *ScientificWorldJournal.* 2015;2015(479354), <http://dx.doi.org/10.1155/2015/479354>.
51. Aksentijevich M, Lateef SS, Anzenberg P, Dey AK, Mehta NN. Chronic inflammation, cardiometabolic diseases and effects of treatment: Psoriasis as a human model. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30:472–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2019.11.001>.
52. Kovitwanichkanont T, Chong AH, Foley P. Beyond skin deep: Addressing comorbidities in psoriasis. *Med J Aust.* 2020;212:528–34, <http://dx.doi.org/10.5694/mja2.50591>.
53. 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, <http://dx.doi.org/10.1038/jid.2011.365>.
54. Al-Mutairi N, Arag Al-F, Al-Mutairi S, Al-Shiltawy AM. Comorbidities associated with psoriasis: An experience from the Middle East. *J Dermatol.* 2010;37:146–55, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00777.x>.
55. Landecho MF, Tuero C, Valentí V, Bilbao I, de la Higuera M, Frühbeck G. Relevance of leptin and other adipokines in obesity-associated cardiovascular risk. *Nutrients.* 2019;11, <http://dx.doi.org/10.3390/nu11122664>.
56. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism.* 2015;64:13–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2014.09.010>.
57. Kong Y, Zhang S, Wu R, Su X, Peng D, Zhao M, et al. New insights into different adipokines in linking the pathophysiology of obesity and psoriasis. *Lipids Health Dis.* 2019;18, <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-019-1115-3>.
58. Hwang J, Yoo JA, Yoon H, Han T, Yoon J, An S, et al. The role of leptin in the association between obesity and psoriasis. *Biomol Ther (Seoul).* 2021;29:11–21, <http://dx.doi.org/10.4062/biomolther.2020.054>.
59. Eder L, Jayakar J, Pollock R, Pellett F, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1956–61, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202325>.
60. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiiriadis D, Goulis DG. Effects of treatment for psoriasis on circulating levels of leptin, adiponectin and resistin: A systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2018;179:273–81, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.16437>.
61. Su X, Cheng Y, Chang D. The important role of leptin in modulating the risk of dermatological diseases. *Front*

- Immunol. 2021;11, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.593564>.
62. Rominger A, Saam T, Wolpers S, Cyran CC, Schmidt M, Foerster S, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT identifies patients at risk for future vascular events in an otherwise asymptomatic cohort with neoplastic disease. *J Nucl Med.* 2009;50:1611–20.
 63. Joshi AA, Lerman JB, Dey AK, Sajja AP, Belur AD, Elnabawi YA, et al. Association between aortic vascular inflammation and coronary artery plaque characteristics in psoriasis. *JAMA Cardiol.* 2018;3:949–56, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2018.2769>.
 64. Abrahão-Machado ECF, Mendonça JA, Arruda ACBB, Nucci LB, Santos MASD. Analysis of cardiovascular risk and carotid intima-media thickness in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol.* 2020;95:150–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.abd.2019.07.004>.
 65. Argote A, Mora-Hernández O, Milena Aponte L, Barrera-Chaparro DI, Muñoz-Ruiz LM, Giraldo-Mordecay L, et al. Cardiovascular risk factors and carotid intima-media thickness in a Colombian population with psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108:738–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2017.04.015>.
 66. McDonald CJ, Calabresi P. Occlusive vascular disease in psoriatic patients. *N Engl J Med.* 1973;288:912.
 67. Masson W, Rossi E, Galimberti ML, Krauss J, Navarro Estrada J, Galimberti R, et al. Mortality in patients with psoriasis. A retrospective cohort study. *Med Clin (Barc).* 2017;148:483–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.011>.
 68. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: Cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J.* 2010;31:1000–6, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp567>.
 69. Benson MM, Frishman WH. The heartbreak of psoriasis: A review of cardiovascular risk in patients with psoriasis. *Cardiol Rev.* 2015;23:312–6, <http://dx.doi.org/10.1097/CRD.0000000000000048>.
 70. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000062, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.113.000062>.
 71. Levental KR, Surma MA, Skinkle AD, Lorent JH, Zhou Y, Klose C, et al. ω-3 polyunsaturated fatty acids direct differentiation of the membrane phenotype in mesenchymal stem cells to potentiate osteogenesis. *Sci Adv.* 2017;3:eaa01193, <http://dx.doi.org/10.1126/sciadv.aao1193>.
 72. Schwartz EA, Zhang WY, Karnik SK, Borwege S, Anand VR, Laine PS, et al. Nutrient modification of the innate immune response: A novel mechanism by which saturated fatty acids greatly amplify monocyte inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:802–8, <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.109.201681>.
 73. Herbert D, Franz S, Popkova Y, Anderegg U, Schiller J, Schwede K, et al. High-fat diet exacerbates early psoriatic skin inflammation independent of obesity: Saturated fatty acids as key players. *J Invest Dermatol.* 2018;138:1999–2009, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2018.03.1522>.
 74. Bonifati C, Carducci M, Cordiali Fei P, Trento E, Sacerdoti G, Fazio M, et al. Correlated increases of tumour necrosis factor-α, interleukin-6 and granulocyte monocyte-colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients – Relationships with disease severity. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:383–7, <http://dx.doi.org/10.1111/j.13652230.1994.tb02687.x>.
 75. Kremers HM, cEvoy M, Dann MT, Gabriel FJSE. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:347–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.02.007>.
 76. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: Results from a population-based study. *Arch Dermatol.* 2007;143:1493–9, <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.143.12.1493>.
 77. 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, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.14.1735>.
 78. Lin HW, Wang KH, Lin HC, Lin HC. Increased risk of acute myocardial infarction in patients with psoriasis: A 5-year population-based study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:495–501, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.01.050>.
 79. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:326–32, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205675>.
 80. Raaby L, Ahlehoff O, de Thurah A. Psoriasis and cardiovascular events: Updating the evidence. *Arch Dermatol Res.* 2017;309:225–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00403-016-1712-1>.
 81. Karmacharya P, Ogdie A, Eder L. Psoriatic arthritis and the association with cardiometabolic disease: A narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021;13, <http://dx.doi.org/10.1177/1759720X21998279>.
 82. Ramírez J, Azuaga-Piñango AB, Celis R, Cañete JD. Update on cardiovascular risk and obesity in psoriatic arthritis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.742713>.
 83. Polachek A, Touma Z, Anderson M, Eder L. Risk of cardiovascular morbidity in patients with psoriatic arthritis: A meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69:67–74, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22926>.
 84. Eder L, Wu Y, Chandran V, Cook R, Gladman DD. Incidence and predictors for cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1680–6, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207980>.
 85. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Filloo JA, Amigo-Diaz E, Testa A, Garcia-Porrúa C, et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum.* 2007;57:287–93, <http://dx.doi.org/10.1002/art.22530>.
 86. Eder L, Zisman D, Barzilai M, Laor A, Rahat M, Rozenbaum M, et al. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: A case-control study. *J Rheumatol.* 2008;35:877–82.
 87. Picard D, Bénichou J, Sin C, Abasq C, Houivet E, Koning R, et al. Increased prevalence of psoriasis in patients with coronary artery disease: Results from a case-control study. *Br J Dermatol.* 2014;171:580–7, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13155>.
 88. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:9–480, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206624>.
 89. Singh S, Fumery M, Singh AG, Singh N, Prokop LJ, Dulai PS, et al. Comparative risk of cardiovascular events with biologic and synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72:561–76, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23875>.
 90. Socha M, Pietrzak A, Grywalska E, Pietrzak D, Matosiuk D, Kiciński P, et al. The effect of statins on psoriasis severity: A

- meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Med Sci.* 2019;16:1-7, <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2019.90343>.
91. Lerman JB, Joshi AA, Chaturvedi A, Abera TM, Dey AK, Rodante JA, et al. Coronary plaque characterization in psoriasis reveals high-risk features that improve after treatment in a prospective observational study. *Circulation.* 2017;136:263-76, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026859>.
92. Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290:E961-7, <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00506.2005>.
93. Elmetts CA, Leonardi CL, Davis DMR, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80:1073-113, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.11.058>.
94. Mallon E, Newson R, Bunker CB. HLA-Cw6 and the genetic predisposition to psoriasis: A meta-analysis of published serologic studies. *J Invest Dermatol.* 1999;113:693-5, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.1999.00724.x>.
95. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition management. *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:65-159, <http://dx.doi.org/10.2165/00128071-200001030-00003>.
96. Rademaker M, Agnew K, Anagnostou N, Andrews M, Armour K, Baker C. Psoriasis infection. Clinical practice A. *Australas narrative. J Dermatol.* 2019;60:91-8, <http://dx.doi.org/10.1111/ajd.12895>.
97. Ogdie A, Gelfand JM. Identification of risk factors for psoriatic arthritis: Scientific opportunity meets clinical need. *Arch Dermatol.* 2010;146:785-8, <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2010.136>.
98. González S, Queiro R, Ballina J. Actualización en la patogenia de la artritis psoriásica. *Reumatol Clin.* 2012;8 Suppl 1:S1-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2011.12.003>.
99. Galíndez E, Carmona L. Is obesity in psoriatic arthritis associated with a poorer therapeutic response and more adverse effects of treatment with an anchor drug? *Reumatol Clin.* 2016;12:307-12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2015.12.005>.