



REVISIÓN

Nuevas poblaciones con riesgo cardiovascular aumentado: enfermedad cardiovascular en las enfermedades dermatológicas



CrossMark

Elena Godoy-Gijón^{a,*}, Carmen Meseguer-Yebra^b, Lucía Palacio-Aller^c,
Diego Vicente Godoy-Rocati^d y Carlos Lahoz-Rallo^e

^a Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Virgen de la Concha, Complejo Asistencial de Zamora, Zamora, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital de Cabueñes, Gijón, Asturias, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Valencia, Valencia, España

^e Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Carlos III, Madrid, España

Recibido el 22 de junio de 2015; aceptado el 4 de agosto de 2015

Disponible en Internet el 14 de septiembre de 2015

PALABRAS CLAVE

Riesgo cardiovascular;
Síndrome metabólico;
Psoriasis;
Alopecia androgénica;
Ovario poliquístico;
Hidrosadenitis supurativa

Resumen La implicación de un mayor riesgo cardiovascular en algunas enfermedades dermatológicas ha sido evidenciada en las últimas décadas. Enfermedades como la psoriasis y el lupus eritematoso sistémico se encuentran actualmente incluidas en las guías de prevención de la enfermedad cardiovascular. Otras enfermedades como la alopecia androgénica, el síndrome del ovario poliquístico, la hidrosadenitis supurativa o el liquen plano disponen de numerosos estudios que apuntan a un mayor riesgo en estos pacientes, aunque todavía no han sido incluidas en estas guías. En el presente artículo se realiza una revisión de las evidencias que avalan esta asociación, con el objeto de advertir al clínico sobre la necesidad de un mayor control de los factores de riesgo cardiovascular en estos pacientes.

© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORD

Cardiovascular risk;
Metabolic syndrome;
Psoriasis;
Androgenetic alopecia;

New populations at increased cardiovascular risk: Cardiovascular disease in dermatological diseases

Abstract The increased cardiovascular risk in some dermatological diseases has been demonstrated in recent decades. Diseases such as psoriasis and systemic lupus erythematosus are currently included in the guidelines for prevention of cardiovascular disease. Other diseases such as androgenic alopecia, polycystic ovary syndrome, hidradenitis suppurativa or lichen planus have numerous studies that point to an increased risk, however, they have not been

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: e.godoy.gijon@gmail.com (E. Godoy-Gijón).

Polycystic ovary
syndrome;
Hidradenitis
suppurativa

included in these guidelines. In this article we review the evidence supporting this association, in order to alert the clinician to the need for greater control in cardiovascular risk factors in these patients.

© 2015 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años la implicación de diversas enfermedades dermatológicas en la presencia de un mayor riesgo cardiovascular (RCV) y su asociación con el síndrome metabólico (SM) (tabla 1) han centrado el interés de numerosos estudios. La posible relación de enfermedades como la psoriasis, el lupus eritematoso sistémico (LES), la alopecia androgénica (AA), el síndrome del ovario poliquístico (SOP), la hidradenitis suppurativa (HS), el liquen plano (LP), la dermatitis atópica (DA) o la urticaria crónica (UC) ha sido ampliamente estudiada (tabla 2). La psoriasis y el LES ya se encuentran incluidos como factores de riesgo independientes en la última revisión de la Guía Europea para la prevención de la enfermedad cardiovascular propuesta por la *European Society of Cardiology* y la *European Atherosclerosis Society*¹. Por otro lado, la utilización de fármacos sistémicos que modifican los parámetros implicados en el SM hace necesario un control cardiovascular más estricto en estos pacientes.

Enfermedades dermatológicas y riesgo cardiovascular

Existen numerosas alteraciones cutáneas asociadas a la obesidad o la diabetes mellitus (DM) que se consideran secundarias a estas patologías. La xerosis cutánea, los fibromas péndulos y acrocordones, las estrías de distensión, la pseudoacantosis nigricans o el intertrigo son claros ejemplos de ello. Mención aparte merecen ciertas enfermedades dermatológicas a las que se ha atribuido un RCV inherente a la propia enfermedad.

Psoriasis

La creciente evidencia epidemiológica de que la psoriasis moderada-grave constituye un factor de riesgo

independiente de enfermedad y muerte cardiovascular, especialmente en pacientes jóvenes², ha motivado su inclusión en recientes guías de prevención cardiovascular¹.

La psoriasis (fig. 1) se asocia con diversos estados proinflamatorios crónicos como el SM, la DM, la hipertensión arterial (HTA) o el infarto de miocardio³. Además, otros factores de RCV independientes, como el tabaquismo o el consumo elevado de alcohol, son también más frecuentes en estos pacientes^{4,5}.

Los pacientes con psoriasis presentan niveles elevados en sangre y piel de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y citoquinas *T-helper* (Th)-1 y Th-17. Estas citoquinas a su vez favorecen la resistencia a la insulina y son mediadores en la angiogénesis, adipogénesis y metabolismo lipídico. Las hormonas y las citoquinas producidas en condiciones de obesidad, diabetes o arteriosclerosis proporcionan también un ambiente proinflamatorio que favorece el desarrollo y la gravedad de la psoriasis⁵.

Se ha evidenciado que el adecuado control y tratamiento de la psoriasis moderada-grave puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular². El empleo de metotrexato y fármacos anti-TNF- α ha mostrado una disminución en el número de episodios cardiovasculares⁶. Otros tratamientos, como el acitretino o la ciclosporina, pueden empeorar el perfil lipídico, la HTA o la resistencia a la insulina^{6,7}, aunque no se hayan asociado a un mayor RCV global.

Lupus y síndrome antifosfolípido

El LES y el síndrome antifosfolípido son patologías dermatológicas con una relación claramente establecida con

Tabla 1 Criterios diagnósticos del síndrome metabólico¹³²

Parámetros	♂	♀
Perímetro de cintura	≥ 102 cm	≥ 88 cm
TG	≥ 150 mg/dl	
HDL	≤ 40 mg/dl	≤ 50 mg/dl
HTA	≥ 130 mmHg sistólica o ≥ 85 mmHg diastólica	
Glucemia	≥ 110 mg/dl	

HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; TG: triglicéridos.



Figura 1 Psoriasis. Paciente con psoriasis en placas, obesidad centroabdominal, diabetes e hipertensión.

Tabla 2 Enfermedades dermatológicas con riesgo cardiovascular

	Grado de recomendación	Alteraciones
<i>Incluidas en guías RCV</i>		
Psoriasis	A	SM, DM, HTA, IAM
Lupus eritematoso sistémico	A	SM, ateromatosis carotídea, ECV, mortalidad CV, resistencia a la insulina, HTA, ↑TG y VLDL, disfunción endotelial, ↑marcadores proinflamatorios
<i>No incluidas en guías RCV</i>		
Alopecia androgénica	A	SM, enfermedad coronaria, ateromatosis carotídea, hiperinsulinemia, ↑resistencia insulina, ↑rigidez vascular, ↑CT, ↑TG, ↑PAS y PAD
Síndrome del ovario poliquístico	A	SM, DM, HTA, AE subclínica, hiperinsulinemia, ↑resistencia insulina, dislipidemia, ↑marcadores proinflamatorios
Hidrosadenitis supurativa	B	SM, obesidad, intolerancia glucosa, ↑TG
Liquen plano	B (dislipidemia)	↑TG, ↑CT, ↑LDL, ↓HDL, ↑PCR, ↑VSG, ↑fibrinógeno y homocisteína
Dermatitis atópica	D	DM, ↑CT, ↑LDL
Urticaria crónica	C	SM

AE: arteriosclerosis; CT: colesterol total; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; ECV: episodios cardiovasculares; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; LDL: lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva; RCV: riesgo cardiovascular; TG: triglicéridos; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Clasificación según los grados de recomendación basados en niveles de evidencia de Sackett¹³³. Alteraciones descritas en las distintas patologías.

un mayor RCV y presentes en las guías de prevención de enfermedad cardiovascular¹. Dado que han sido tratadas en publicaciones recientes de esta revista, no nos extenderemos mucho en este punto, pero es importante recordar su asociación con un riesgo de enfermedad cardiovascular entre 7,5-17 veces superior al de la población general (incluso ajustándolo por los factores de riesgo Framingham)⁸.

El LES se caracteriza por una elevación de los marcadores inflamatorios sistémicos, mayor riesgo de rigidez arterial y disfunción endotelial, arteriosclerosis carotídea, SM, HTA⁹⁻²⁰ y el llamado patrón lipídico del lupus, que se caracteriza por elevados niveles de VLDL y triglicéridos con niveles normales o bajos de HDL y LDL²¹. El RCV se ha mostrado mayor cuando se presenta la asociación de lupus eritematoso con síndrome antifosfolípido²².

Alopecia androgénica

La AA se considera un factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria (OR=1,22; IC 95%: 1,07-1,39), ateromatosis carotídea (OR=5,5; IC 95%: 1,4-21,9), hiperinsulinemia (OR=1,97; IC 95%: 1,20-3,21), resistencia a la insulina (OR=4,88; IC 95%: 2,05-11,64) y SM (OR=4,49; IC 95%: 2,36-8,53)^{23,24}. Además, los individuos con AA tienen mayor rigidez vascular (medida mediante el *cardio-ankle vascular index* [CAVI])²⁵, niveles más elevados de colesterol sérico (OR=1,60; IC 95%: 1,17-2,21), triglicéridos (OR=2,07; IC 95%: 1,32-3,25), presiones sistólicas (OR=1,73; IC 95%: 1,29-2,33) y diastólicas (OR=1,59; IC 95%: 1,16-2,18)^{23,24,26-30}. Los altos niveles de aldosterona^{27,31}

podrían también justificar alteraciones en la presión arterial en estos pacientes.

Aunque mayoritariamente los estudios son en varones^{24,26,30,32-35}, recientemente numerosas publicaciones reflejan alteraciones similares del perfil lipídico^{28,33}, resistencia a la insulina³⁴, HTA e hiperaldosteronismo^{27,31}, factores proinflamatorios²⁷ y SM²⁷ en mujeres con AA, asociando mayor riesgo de enfermedad coronaria^{36,37}. El riesgo parece además mayor en pacientes con una mayor gravedad clínica^{23,29,32} e inicio precoz de la AA^{27,29}.

El mecanismo etiopatogénico común aún no ha sido esclarecido. Algunos autores apuntan a la alopecia como un signo de envejecimiento prematuro²³. Dada la elevada tasa de AA en varones jóvenes y la presencia de un mayor riesgo en aquellos con inicio precoz, parece poco probable que esta sea la única causa. Otros autores apuntan a la alteración de factores (perfil lipídico, perímetro de cintura, HTA, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina) que conllevarían la formación de la placa de ateroma²⁸ y vasoconstricción, generando a su vez un déficit nutricional y miniaturización del folículo piloso³⁸. Además, el aumento de la sensibilidad vascular periférica a los andrógenos de la AA³⁹ podría afectar a los vasos coronarios, estimulando la producción de músculo liso en la pared vascular⁴⁰ y favoreciendo la ateromatosis y la HTA.

Actualmente la AA no se encuentra incluida en las guías de prevención de RCV, aunque la mayor parte de los estudios y metaanálisis recomiendan el cribado y tratamiento precoz de factores de riesgo en aquellos pacientes con AA con un grado III o superior en la escala de gravedad de Ebling para varones o de II-III en la escala de Ludwig⁴¹ para mujeres.

Síndrome del ovario poliquístico

El SOP es una enfermedad muy frecuente, estimándose una prevalencia de 6-20% en la mujer en edad reproductiva^{42,43}. Se caracteriza por la presencia de hiperandrogenismo y anovulación crónica, que se manifiesta clínicamente como acné, hirsutismo, irregularidades menstruales e infertilidad (fig. 2). Numerosos estudios avalan su asociación con obesidad, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y mayor riesgo de SM, DM tipo 2 (DM2), arteriosclerosis subclínica, dislipidemia, HTA y elevación de marcadores inflamatorios⁴³⁻⁵¹. Los criterios diagnósticos propuestos en el Consenso de Rotterdam⁵² incluyen al menos 2 de los siguientes: a) hiperandrogenismo clínico o analítico; b) oligomenorrea o anovulación, y c) imágenes de ovario poliquístico ecográfico. Parece claro que, entre los distintos fenotipos, las pacientes con predominio del hiperandrogenismo presentan un mayor riesgo de alteraciones metabólicas^{53,54}.

En el SOP la hiperinsulinemia parece desempeñar un papel fundamental en el daño vascular. La disminución de la producción y liberación de óxido nítrico en las células endoteliales, sumada a la producción de agentes vasoconstrictores, aumenta la rigidez vascular y disminuye la capacidad vasodilatadora⁵⁵. Además, el efecto de la hiperinsulinemia como hipertrofiante del endotelio y del músculo liso vascular condiciona una disfunción vasculoendotelial significativa en estas pacientes⁵⁶.

Recientes consensos de la *Androgen Excess y Polycystic Ovary Syndrome* (AE-PCOS) Society estipulan un control regular mediante test de tolerancia oral a glucosa en pacientes con SOP > 40 años con antecedente de diabetes gestacional o antecedente familiar de DM2, sin estar indicado realizar controles de insulina sérica^{57,58}. En estas pacientes el tratamiento activo con metformina ha mostrado mejorar la sensibilidad hepática y de tejidos periféricos a la insulina, efectos directos sobre la esteroidogénesis ovárica y mejoría de los marcadores aterogénicos^{59,60}, aunque no es un tratamiento efectivo sobre la clínica cutánea⁴². Parece fundamental la prevención primaria encaminada a modificar



Figura 2 Síndrome del ovario poliquístico. Paciente con SOP que asocia acné con patrón de distribución androgénica, vello facial que depilaba con frecuencia, quistes ováricos e irregularidades menstruales.

los hábitos y el estilo de vida^{61,62}, siendo un objetivo prioritario en estas pacientes para reducir el RCV, especialmente si hay un uso concomitante de anticonceptivos orales.

Hidrosadenitis supurativa

La HS, o acné inversa, es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por lesiones abscesiformes, cicatrices y trayectos fistulosos de predominio en zonas intertriginosas (fig. 3). Tanto el tabaco como la obesidad son factores de riesgo para su desarrollo y empeoramiento⁶³⁻⁶⁵. Recientes estudios evidencian su asociación con un mayor riesgo de SM^{66,67} (OR=2,37; IC 95%: 1,62-3,47), hipertrigliceridemia (OR=2,4; IC 95%: 1,6-3,6)^{66,67}, obesidad (OR=3,6; IC 95%: 2,2-5,6)⁶⁶⁻⁶⁸ e intolerancia a la glucosa (OR=2,0; IC 95%: 1,3-2,9)^{66,67}, con valores ajustados por sexo y edad. La asociación con bajos niveles de HDL o HTA ha mostrado resultados variables según los estudios⁶⁶⁻⁶⁸.

A diferencia de lo que sucede con la psoriasis, el riesgo de padecer SM no se encuentra claramente asociado con la gravedad ni con la duración de la enfermedad^{66,67}. La prevalencia de SM parece ser también superior a la hallada en psoriasis, afectando además con frecuencia a poblaciones más jóvenes⁶⁶.

La etiopatogenia de esta relación no solo se basa en el estado proinflamatorio, sino que parece haber alteraciones inmunes específicas comunes. La HS se caracteriza por una expresión anómala de péptidos antimicrobianos, deficiencia de IL-20 e IL-22 y niveles elevados de IL-10⁶⁹⁻⁷¹. Al igual



Figura 3 Hidrosadenitis supurativa. Paciente con afectación axilar y mamaria.

que en la psoriasis, se ha demostrado la presencia de altos niveles de IL-12 e IL-23 debido a una inflamación mediada por células Th-1 y Th-17⁷². La respuesta de la enfermedad a tratamientos como los anti-TNF- α y anti-IL-12/23 confirmaría dicha asociación⁷³⁻⁷⁶. Estas anomalías inmunológicas han sido implicadas además en la alteración del metabolismo lipídico, la resistencia a la insulina y la adipogénesis⁷⁷; de hecho, el uso de la metformina ha mostrado utilidad en el tratamiento de la HS⁷⁸. En una publicación reciente se muestra una disminución significativa de las células progenitoras endoteliales circulantes⁷⁹ en pacientes con HS, reduciendo la capacidad de reparación endotelial y contribuyendo así a la disfunción del endotelio vascular. Queda por dilucidar en nuevos estudios si la HS es la causa o la propia consecuencia del SM, aunque parece clara la necesidad de control de factores de riesgo en estos pacientes.

Liquen plano

El LP es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida que puede afectar a la piel, el folículo piloso, la uña y la mucosa oral o genital (fig. 4). Existen numerosas variantes clínicas, entre ellas la erosiva, las reacciones liquenoides a fármacos y la reacción liquenoide injerto contra huésped.

Recientes estudios de casos y controles, incluyendo uno con 4.333 pacientes⁸⁰, muestran la presencia de un mayor riesgo de siendo entre 1,21-3,03 veces superior según los estudios⁸⁰⁻⁸². Las alteraciones asociadas con más frecuencia son hipertrigliceridemia, colesterol total y colesterol LDL elevados, con bajos niveles de colesterol HDL⁸¹. Estos hallazgos son similares a los observados en el LP oral^{83,84}. Es frecuente también la elevación de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), el fibrinógeno y la homocisteína^{82,85}. Aunque estudios previos mostraron una posible asociación del LP y LP oral con diabetes^{86,87}, publicaciones más recientes no encuentran una relación estadísticamente significativa⁸². Su asociación con el SM es también controvertida, variando los resultados según los estudios^{82,85}. No se ha establecido relación significativa



Figura 4 Lliquen plano. Pápulas poligonales localizadas en el tobillo derecho de coloración marrón parda con estrías en superficie correspondientes a un liquen plano hipertrófico.

con la HTA, la obesidad centroabdominal y los episodios cardiovasculares⁸².

Es importante tener en cuenta en la lectura crítica de estos estudios la distinción entre LP y erupción liquenoide. Las erupciones liquenoides pueden producirse por algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la, la HTA y la hiperuricemia (p. ej., alopurinol, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, betabloqueantes, estatinas...). También algunos fármacos utilizados en el tratamiento del LP (p. ej., corticosteroides, metotrexato, ácido retinoico) pueden producir alteraciones metabólicas. Son pocos los estudios que excluyen o analizan de forma separada a estos pacientes⁸¹⁻⁸⁴.

La etiopatogenia de las alteraciones metabólicas no se encuentra aún establecida, lo cual es lógico teniendo en cuenta que la propia etiopatogenia del liquen es aún parcialmente desconocida. Algunas de las alteraciones subyacentes en esta enfermedad, como son el predominio de linfocitos Th-1, la elevación del TNF- α , y las IL-6, IL-10 e IL-4, podrían explicar parcialmente este proceso^{80-82,88}.

Dermatitis atópica

La DA es la enfermedad inflamatoria crónica más común en la infancia, afectando en torno al 15-20% de la población pediátrica⁸⁹. La prevalencia en la población adulta es significativamente menor (3%), aunque estos pacientes suelen presentar fenotipos más graves y resistentes a tratamientos. Se considera la manifestación más precoz de la llamada atopia o «marcha atópica», constituida por la DA, la rinitis alérgica, la alergia alimentaria y el asma alérgica. La disfunción de la barrera epidérmica y las alteraciones inmunes desempeñan un papel fundamental en esta enfermedad, donde la xerosis cutánea, el prurito y la sobreinfección de las lesiones forman la clínica cardinal.

Existe un predominio inflamatorio de eosinófilos y linfocitos Th-2 con sobreexpresión de IL-4, IL-13 y receptores de IgE⁸⁹. Además, la asociación con mutaciones en el gen de la filagrina (FLG), localizado en el cromosoma 1q21⁹⁰, ha sido ampliamente descrita, lo que explicaría la elevada frecuencia de antecedentes familiares de atopia o DA.

La DA se ha asociado con numerosas enfermedades sistémicas, como la gastroenteritis eosinofílica y enfermedades inflamatorias intestinales^{91,92}, la tiroiditis autoinmune⁹³ y el síndrome nefrótico idiopático⁹⁴. En un estudio en pacientes escolares la atopia se asoció a niveles séricos elevados de colesterol total y LDL⁹⁵. Otras investigaciones han relacionado la obesidad con una mayor gravedad y peor control de pacientes asmáticos⁹⁶. Se han detectado además niveles elevados de IgE en pacientes con enfermedad coronaria⁹⁷, así como tras la realización de un bypass⁹⁸ o la colocación de un stent coronario⁹⁹, sugiriendo que se trata de una reacción específica al daño coronario o miocárdico. Sin embargo, la mortalidad de los pacientes atópicos no parece deberse a enfermedades cardiovasculares o metabólicas^{100,101}.

Más recientemente, un estudio danés ha evidenciado la asociación entre DM2 y mutaciones en FLG, indicando que dichas mutaciones serían un factor de riesgo para el desarrollo de DM2 en pacientes con bajo índice de masa corporal¹⁰². La descripción reciente en pacientes con DM2 de polimorfismos en el cromosoma 1q21-25¹⁰³ (en el mismo locus que

FLG) podría explicar una alteración genética común en ambas enfermedades¹⁰⁴. Actualmente no existen estudios en humanos que asocien la DM2 con la DA, aunque la posible alteración común en FLG abre un nuevo campo de estudio.

Por el momento no queda establecida una clara asociación de alteraciones metabólicas en los pacientes con DA, si bien el uso frecuente y continuado de corticosteroides y otros fármacos inmunosupresores sistémicos en estos pacientes los convierte en una población de riesgo.

Urticaria crónica

La relación de la UC con el SM ha sido recientemente planteada¹⁰⁵. Los autores hallan una prevalencia del SM en pacientes con UC del 29,8%, frente al 17,8% en el grupo control ($p=0,001$), siendo mayor en aquellos pacientes con mayor gravedad y falta de control de la UC. Más estudios son necesarios en este campo para establecer una asociación, aunque el tratamiento con antihistamínicos no cardiotóxicos¹⁰⁶ debe ser considerado en estos pacientes.

Por otro lado, el síndrome de Kounis es una rara patología definida por la presencia de una reacción alérgica a fármacos o factores ambientales junto a un síndrome coronario que puede progresar a un infarto agudo de miocardio¹⁰⁷. Las reacciones alérgicas descritas son variables: urticaria, asma, alergias alimentarias o mastocitosis¹⁰¹. La etiopatogenia parece estar relacionada con el vasoespasmio o la rotura de placas de aterosclerosis coronarias debidas a la liberación de mediadores alérgicos inflamatorios por parte de los mastocitos. La presencia de clínica coronaria en pacientes con lesiones urticariformes hace obligatorio descartar esta entidad.

Tratamientos dermatológicos y riesgo cardiovascular

Corticosteroides

La administración tópica, intralesional o sistémica es ampliamente utilizada en dermatología. La prescripción tópica, ajustando correctamente su potencia, vehículo, área de aplicación y duración de tratamiento, no suele conllevar efectos secundarios, pero en otras circunstancias puede producirse absorción sistémica. La administración mantenida de prednisona oral a dosis $\geq 7,5$ mg/día se asocia con mayor tasa de mortalidad general, infarto de miocardio, ictus y fallo cardíaco¹⁰⁸. El desarrollo de síndrome de Cushing parece ser un marcador de RCV frente a pacientes tratados con dosis similares pero que no presentan esta iatrogenia ($RR=15,1$; IC 95%: 11,8-18,4 vs $RR=6,4$; IC 95%: 5,5-7,7)¹⁰⁹. Se han asociado además con mayor riesgo de desarrollar fibrilación auricular y flutter¹¹⁰. Su efecto sobre el metabolismo lipídico no está claro. Los glucocorticoides producen hiperglucemias y exacerbaciones de DM preexistentes por un mecanismo multifactorial, pero es raro que produzcan una DM *de novo* en pacientes con tolerancia normal a la glucosa. Sí puede presentarse, de forma transitoria o permanente, en los pacientes con antecedentes familiares de DM, DM gestacional, edad avanzada y obesidad,

especialmente cuando la dosis de prednisona diaria supera los 30 mg/día¹¹¹.

Antihistamínicos

La terfenadina y la mizolastina son fármacos con mayor potencial arritmogénico. Se recomienda su uso con precaución en los pacientes con alargamiento del intervalo QT, enfermedades cardiovasculares, hipocaliemia, ancianos y en asociación con fármacos inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (macrólidos, ketoconazol e itraconazol). La cetirizina, la desloratadina y la bilastina no presentan riesgo de interacción, siendo los de perfil cardiovascular más seguro¹⁰⁶.

Retinoides sistémicos

El acitretino ha demostrado reducir significativamente los niveles de resistina tras 3 meses de tratamiento en un estudio con 10 pacientes⁷. El aumento de los niveles séricos de triglicéridos y del colesterol depende de la dosis, pudiendo revertirse con hipolipemiantes y medidas dietéticas. Pese a ello, no se ha observado un mayor RCV tras su uso continuado en más de 1.000 pacientes con psoriasis¹¹².

La isotretinoína no ha mostrado una asociación estadísticamente significativa con un mayor riesgo de episodios cardiovasculares, cerebrovasculares o tromboembólicos en un trabajo retrospectivo de 30.496 casos¹¹³.

Metotrexato

En un estudio retrospectivo que incluía 7.615 pacientes con psoriasis y 6.707 pacientes con artritis reumatoide se demostró que su uso se asociaba a un descenso estadísticamente significativo del riesgo de episodios cardiovasculares mayores (MACE) y de arteriosclerosis ($RR=0,7$; IC 95%: 0,55-0,98)¹¹⁴. Además, en una cohorte de 6.902 pacientes con psoriasis con distintas modalidades terapéuticas fue el tratamiento antiinflamatorio sistémico con menor tasa de episodios cardiovasculares tras 5 años¹¹⁵. En pacientes con artritis psoriásica el efecto protector parece ser menor¹¹⁶.

Ciclosporina

Inhibe la angiogénesis y promueve la muerte celular miocárdica⁶. Es bien conocido que su uso continuado produce un aumento de la presión arterial dependiente de la dosis. En pacientes psoriásicos, tras 2 semanas de tratamiento se observa un incremento mantenido de triglicéridos y de colesterol total⁶.

Fototerapia

Algunos estudios prospectivos con bajo tamaño muestral apoyan que la fototerapia, principalmente la terapia PUVA, puede disminuir marcadores serológicos como la PCR, IL-6, IL-17, IL-22, IL-23, TNF- α o resistina y mejorar los niveles de adiponectina^{6,117,118}, aunque existen trabajos con UVB-BE que muestran una ausencia de efecto en estos parámetros¹¹⁹. La irradiación UVA durante 20 min en 24

voluntarios sanos demostró un descenso de la presión arterial media por un efecto vasodilatador periférico². Aun así, los resultados son preliminares y contradictorios, por lo que se necesitan más estudios al respecto.

Anti-TNF- α

Son los fármacos que más claramente reducen el riesgo de infarto agudo de miocardio, y tras ellos, el metotrexato¹²⁰. Los anti-TNF- α han demostrado reducir significativamente los niveles séricos de PCR, VSG, VEGF y favorecen el aumento de marcadores protectores como la adiponectina¹²⁰. No existen estudios que evalúen su efecto en el riesgo de ictus, pero se ha observado una mejoría en el grosor íntima-media carotídea y braquial tras 6 meses de tratamiento en monoterapia¹¹⁸. Según un estudio retrospectivo de 121.280 pacientes con psoriasis y artritis reumatoide, el desarrollo de DM2 de nuevo inicio fue significativamente menor en los pacientes tratados con anti-TNF- α que en los tratados con metotrexato¹²¹. También parece demostrado su efecto beneficioso sobre la función de las células beta y la resistencia a la insulina. Respecto a sus efectos sobre la glucemia, los resultados son contradictorios. Se han descrito casos de hiper e hipoglucemia con estos fármacos, por lo que deben extremarse las precauciones e informarse en pacientes con DM.

Anti IL-12/IL-23 (ustekinumab)

Su papel cardioprotector (resultados disponibles a 4 años de seguimiento), a diferencia de los anti-TNF- α , está más discutido. Aunque en un metaanálisis se señalaba un aumento del riesgo de MACE en comparación con placebo (OR = 4,23; IC 95%: 1,07-16,75)¹²², la mayor parte de los estudios coinciden en que parecen no influir en el desarrollo de MACE¹²³⁻¹²⁶. Serán necesarios estudios posteriores para dilucidar este punto.

Anti IL-17A (secukinumab)

En un análisis agrupado de seguridad que incluía 2.700 pacientes tratados con secukinumab se objetivó una tasa de incidencia de MACE comparable a las del placebo y etanercept a las 52 semanas de tratamiento. Del mismo modo, el metaanálisis de MACE a través de los estudios fase II y III no mostró diferencia en el riesgo^{127,128}.

Otros fármacos de reciente introducción en dermatología

La pioglitazona ha sido estudiada en pacientes con psoriasis. Su uso diario (30 mg) durante 10 semanas apreció una mejoría clínica no significativa de la psoriasis frente a placebo, con mejoría del SM¹²⁹. Administrada durante periodos más largos podría tener un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico y los niveles de insulina.

La metformina es un coadyuvante en varones con psoriasis con alto índice de masa corporal y SM que reciben tratamiento con metotrexato¹³⁰. Presenta un efecto

antiinflamatorio añadido y reduce la hepatotoxicidad relacionada con el metotrexato.

La simvastatina, a dosis de 40 mg/día como coadyuvante al tratamiento estándar de úlceras venosas, consigue una mayor y más rápida tasa de curaciones comparada con placebo. Esto podría explicarse por su efecto favorable sobre la epitelización, unido a una inhibición de los linfocitos Th-1¹³¹.

Conclusiones

Existen numerosas enfermedades dermatológicas que se asocian a un aumento del RCV. La psoriasis y el lupus sistémico se consideran actualmente factores de riesgo independientes y se encuentran incluidos en las guías. Otras enfermedades, como la AA, el SOP y la HS, han mostrado evidencia suficiente como para plantear su futura inclusión. El control del perfil lipídico en pacientes con LP parece justificado, aunque tanto para esta patología como para otras, como la DA y la UC, son necesarios más estudios para establecer claras directrices.

Debemos tener en cuenta que el tratamiento sistémico de estas enfermedades incluye fármacos con repercusión en los factores de riesgo. La ciclosporina, los retinoides orales, los antihistamínicos y los corticosteroides empeoran distintos parámetros de RCV. Los fármacos anti-TNF- α y el metotrexato parecen tener un efecto cardioprotector, mientras que en los anti-IL12/23 y anti-IL17 no parece demostrado. Recientes fármacos de uso habitual en el SM, como la metformina, la pioglitazona o la simvastatina, se han mostrado de utilidad en el tratamiento de enfermedades dermatológicas.

El conocimiento por parte del clínico de estas asociaciones es fundamental para realizar una correcta detección y un tratamiento precoz de los pacientes de riesgo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de potenciales conflictos de intereses.

Bibliografía

- Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
- Puig L. Cardiovascular risk and psoriasis: The role of biologic therapy. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103:853–62.
- Lee MS, Lin RY, Lai MS. Increased risk of diabetes mellitus in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: A nationwide population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:691–8.
- Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GB. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69:1014–24.
- Shapiro J, Cohen AD, Weitzman D, Tal R, David M. Psoriasis and cardiovascular risk factors: A case-control study on inpatients comparing psoriasis to dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:252–8.
- Hugh J, van Voorhees AS, Nijhawan RI, Bagel J, Lebwohl M, Blauvelt A, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:168–77.
- Corbetta S, Angioni R, Cattaneo A, Beck-Peccoz P, Spada A. Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines. *Eur J Endocrinol*. 2006;154:83–6.
- Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2331–7.
- Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: Comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1997;145:408–15.
- Bartels CM, Buhr KA, Goldberg JW, Bell CL, Visekruna M, Nekanti S, et al. Mortality and cardiovascular burden of systemic lupus erythematosus in a US population-based cohort. *J Rheumatol*. 2014;41:680–7.
- Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2008;121 10 Suppl 1:S3–8.
- Rho YH, Chung CP, Oeser A, Solus J, Raggi P, Gebretsadik T, et al. Novel cardiovascular risk factors in premature coronary atherosclerosis associated with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2008;35:1789–94.
- Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension*. 2001;37:1075–82.
- Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald SG, Pratt JE, Tracy RP, Kuller LH, et al. Comparison of risk factors for vascular disease in the carotid artery and aorta in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;50:151–9.
- Ahearn J, Shields KJ, Liu CC, Manzi S. Cardiovascular disease biomarkers across autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2015.
- Medeiros MM, Xavier de Oliveira IM, Ribeiro AT. Prevalence of metabolic syndrome in a cohort of systemic lupus erythematosus patients from Northeastern Brazil: Association with disease activity, nephritis, smoking, and age. *Rheumatol Int*. 2015.
- Parker B, Bruce I. SLE and metabolic syndrome. *Lupus*. 2013;22:1259–66.
- Sabio JM, Zamora-Pasadas M, Jimenez-Jaimez J, Albadalejo F, Vargas-Hitos J, Rodriguez del Aguila MD, et al. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus from Southern Spain. *Lupus*. 2008;17:849–59.
- Erdozain JG, Ruiz IG. Metabolic syndrome in patients with systemic lupus erythematosus: causes and consequences. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:309–11.
- Benvenuti F, Gatto M, Larosa M, Iaccarino L, Punzi L, Doria A. Cardiovascular risk factors, burden of disease and preventive strategies in patients with systemic lupus erythematosus: a literature review. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14:1373–85.
- Lopez LR, Salazar-Paramo M, Palafox-Sanchez C, Hurley BL, Matsuura E, Garcia-de la Torre I. Oxidized low-density lipoprotein and beta2-glycoprotein I in patients with systemic lupus erythematosus and increased carotid intima-media thickness: Implications in autoimmune-mediated atherosclerosis. *Lupus*. 2006;15:80–6.
- Fernandez-Nebro A, Rua-Figueroa I, Lopez-Longo FJ, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alen J, Olive-Marques A, et al. Cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: A nationwide study in Spain from the RELESSER Registry. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1183.
- Trieu N, Eslick GD. Alopecia and its association with coronary heart disease and cardiovascular risk factors: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;176:687–95.
- Su LH, Chen TH. Association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome in men: A community-based survey. *Br J Dermatol*. 2010;163:371–7.
- Agac MT, Bektas H, Korkmaz L, Cetin M, Erkan H, Gurbak I, et al. Androgenetic alopecia is associated with increased arterial stiffness in asymptomatic young adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:26–30.
- Arias-Santiago S, Gutierrez-Salmeron MT, Castellote-Caballero L, Buendia-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Male androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors: A case-control study. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:248–56.
- Arias-Santiago S, Gutierrez-Salmeron MT, Castellote-Caballero L, Buendia-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: A comparative study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;63:420–9.
- Arias-Santiago S, Gutierrez-Salmeron MT, Buendia-Eisman A, Giron-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. Lipid levels in women with androgenetic alopecia. *Int J Dermatol*. 2010;49:1340–2.
- Sharma KH, Jindal A. Association between androgenetic alopecia and coronary artery disease in young male patients. *Int J Trichology*. 2014;6:5–7.
- Bakry OA, Shoeib MA, el Shafiee MK, Hassan A. Androgenetic alopecia, metabolic syndrome, and insulin resistance: Is there any association? A case-control study. *Indian Dermatol Online J*. 2014;5:276–81.
- Arias-Santiago S, Gutierrez-Salmeron MT, Buendia-Eisman A, Giron-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. Hypertension and aldosterone levels in women with early-onset androgenetic alopecia. *Br J Dermatol*. 2010;162:786–9.
- Lotufo PA, Chae CU, Ajani UA, Hennekens CH, Manson JE. Male pattern baldness and coronary heart disease: The Physicians' Health Study. *Arch Intern Med*. 2000;160:165–71.
- Arias-Santiago S, Gutierrez-Salmeron MT, Buendia-Eisman A, Giron-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. A comparative study of dyslipidaemia in men and woman with androgenic alopecia. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:485–7.
- Matilainen VA, Makinen PK, Keinonen-Kiukaanniemi SM. Early onset of androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: A population-based, case-control study. *J Cardiovasc Risk*. 2001;8:147–51.

35. Sadighha A, Zahed GM. Evaluation of lipid levels in androgenetic alopecia in comparison with control group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:80–1.
36. Su LH, Chen LS, Lin SC, Chen HH. Association of androgenetic alopecia with mortality from diabetes mellitus and heart disease. *JAMA Dermatol*. 2013;149:601–6.
37. Mansouri P, Mortazavi M, Eslami M, Mazinani M. Androgenetic alopecia and coronary artery disease in women. *Dermatol Online J*. 2005;11:2.
38. Klemp P, Peters K, Hansted B. Subcutaneous blood flow in early male pattern baldness. *J Invest Dermatol*. 1989;92:725–6.
39. Hibberts NA, Howell AE, Randall VA. Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. *J Endocrinol*. 1998;156:59–65.
40. Fujimoto R, Morimoto I, Morita E, Sugimoto H, Ito Y, Eto S. Androgen receptors, 5 alpha-reductase activity and androgen-dependent proliferation of vascular smooth muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1994;50:169–74.
41. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol*. 1977;97:247–54.
42. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol*. 2014;171:1–29.
43. Spritzer PM. Primary and secondary prevention of metabolic and cardiovascular comorbidities in women with polycystic ovary syndrome. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015;37:1–4.
44. Panidis D, Macut D, Tziomalos K, Papadakis E, Mikhailidis K, Kandaraki EA, et al. Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78:586–92.
45. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33:981–1030.
46. Nacul AP, Andrade CD, Schwarz P, de Bittencourt PIJ, Spritzer PM. Nitric oxide and fibrinogen in polycystic ovary syndrome: Associations with insulin resistance and obesity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007;133:191–6.
47. Wiltgen D, Spritzer PM. Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*. 2010;94:2493–6.
48. Di Domenico K, Wiltgen D, Nickel FJ, Magalhaes JA, Moraes RS, Spritzer PM. Cardiac autonomic modulation in polycystic ovary syndrome: does the phenotype matter? *Fertil Steril*. 2013;99:286–92.
49. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16:347–63.
50. Toulis KA, Goulis DG, Mintzioti G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2011;17:741–60.
51. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, Gonzalez F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: A systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril*. 2011;95:1048–58.
52. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:19–25.
53. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E628–37.
54. Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2012;27:3067–73.
55. Kelly CJ, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell JM. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:742–6.
56. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, et al. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2006;36:691–7.
57. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: A consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2038–49.
58. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome — a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4546–56.
59. Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. *Ann Transl Med*. 2014;2:56.
60. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: An old medication of new fashion: Evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010;162:193–212.
61. Karimzadeh MA, Javedani M. An assessment of lifestyle modification versus medical treatment with clomiphene citrate, metformin, and clomiphene citrate-metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2010;94:216–20.
62. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15:57–68.
63. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, Lapins J. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol*. 2009;161:831–9.
64. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, Wetter DA, Davis MD. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: A population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol*. 2013;133:97–103.
65. Just-Sarobe M. Smoking and the skin. *Actas Dermosifiliogr*. 2008;99:173–84.
66. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, Metternich D, Kokolakis G, Kurek A, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLoS One*. 2012;7:e31810.
67. Gold DA, Reeder VJ, Mahan MG, Hamzavi IH. The prevalence of metabolic syndrome in patients with hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:699–703.
68. Shlyankevich J, Chen AJ, Kim GE, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa is a systemic disease with substantial comorbidity burden: A chart-verified case-control analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:1144–50.
69. Wolk K, Warszawska K, Hoefflich C, Witte E, Schneider-Burrus S, Witte K, et al. Deficiency of IL-22 contributes to a chronic inflammatory disease: Pathogenetic mechanisms in acne inversa. *J Immunol*. 2011;186:1228–39.
70. Sabat R. IL-10 family of cytokines. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;21:315–24.
71. Wegenka UM. IL-20: biological functions mediated through two types of receptor complexes. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;21:353–63.
72. Schlapbach C, Hanni T, Yawalkar N, Hunger RE. Expression of the IL-23/Th17 pathway in lesions of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:790–8.
73. Pelekanou A, Kanni T, Savva A, Mouktaroudi M, Raftogiannis M, Kotsaki A, et al. Long-term efficacy of etanercept in

- hidradenitis suppurativa: Results from an open-label phase II prospective trial. *Exp Dermatol*. 2010;19:538–40.
74. Sharon VR, Garcia MS, Bagheri S, Goodarzi H, Yang C, Ono Y, et al. Management of recalcitrant hidradenitis suppurativa with ustekinumab. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:320–1.
 75. Amano M, Grant A, Kerdel FA. A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol*. 2010;49:950–5.
 76. Grant A, Gonzalez T, Montgomery MO, Cardenas V, Kerdel FA. Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:205–17.
 77. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, Emery P, Barker JN, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: Potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010;130:1785–96.
 78. Verdolini R, Clayton N, Smith A, Alwash N, Mannello B. Metformin for the treatment of hidradenitis suppurativa: A little help along the way. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:1101–8.
 79. Matusiak L, Batycka-Baran A, Bieniek A, Szepietowski JC. Decreased number of circulating endothelial progenitor cells in hidradenitis suppurativa patients. *Dermatology*. 2015;230:228–33.
 80. Dreier J, Shapiro J, Cohen AD. Lichen planus and dyslipidaemia: A case-control study. *Br J Dermatol*. 2009;161:626–9.
 81. Arias-Santiago S, Buendia-Eisman A, Aneiros-Fernandez J, Giron-Prieto MS, Gutierrez-Salmeron MT, Garcia-Mellado V, et al. Lipid levels in patients with lichen planus: A case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:1398–401.
 82. Arias-Santiago S, Buendia-Eisman A, Aneiros-Fernandez J, Giron-Prieto MS, Gutierrez-Salmeron MT, Mellado VG, et al. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *Am J Med*. 2011;124:543–8.
 83. Krishnamoorthy B, Gn S, N S M, M B S, Garlapati K. Lipid profile and metabolic syndrome status in patients with oral lichen planus, oral lichenoid reaction and healthy individuals attending a dental college in northern India — a descriptive study. *J Clin Diagn Res*. 2014;8:ZC92–5.
 84. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Rodriguez-Martinez MA. Alterations in serum lipid profile patterns in oral lichen planus: A cross-sectional study. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13:399–404.
 85. Saleh N, Samir N, Megahed H, Farid E. Homocysteine and other cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1507–13.
 86. Lowe NJ, Cudworth AG, Clough SA, Bullen MF. Carbohydrate metabolism in lichen planus. *Br J Dermatol*. 1976;95:9–12.
 87. Romero MA, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Garcia-Pola MJ. Prevalence of diabetes mellitus amongst oral lichen planus patients. Clinical and pathological characteristics. *Med Oral*. 2002;7:121–9.
 88. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:829–35.
 89. Darlenski R, Kazandjieva J, Hristakieva E, Fluhr JW. Atopic dermatitis as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014;32:409–13.
 90. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, O'Regan GM, Clayton TH, Watson RM, et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet*. 2007;39:650–4.
 91. Niwa Y, Sumi H, Akamatsu H. An association between ulcerative colitis and atopic dermatitis, diseases of impaired superficial barriers. *J Invest Dermatol*. 2004;123:999–1000.
 92. Tzanakis NE, Tsiligianni IG, Siafakas NM. Pulmonary involvement and allergic disorders in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16:299–305.
 93. Pedulla M, Fierro V, Papaciuolo V, Alfano R, Ruocco E. Atopy as a risk factor for thyroid autoimmunity in children affected with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1057–60.
 94. Salsano ME, Graziano L, Luongo I, Pilla P, Giordano M, Lama G. Atopy in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Acta Paediatr*. 2007;96:561–6.
 95. Kusunoki T, Morimoto T, Sakuma M, Mukaida K, Yasumi T, Nishikomori R, et al. Total and low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with atopy in schoolchildren. *J Pediatr*. 2011;158:334–6.
 96. Bruno A, Pace E, Cibella F, Chanez P. Body mass index and comorbidities in adult severe asthmatics. *Biomed Res Int*. 2014;2014:607192.
 97. Erdogan O, Gul C, Altun A, Ozbay G. Increased immunoglobulin E response in acute coronary syndromes. *Angiology*. 2003;54:73–9.
 98. Marciniak-Sroka J, Jawien J, Jakiela B, Szczeklik A. Increase in plasma sCD23 levels precedes immunoglobulin E elevation after coronary artery bypass graft surgery. *Pol Arch Med Wewn*. 2011;121:109–14.
 99. Erdogan O, Altun A, Gul C, Ozbay G. C-reactive protein and immunoglobulin-E response to coronary artery stenting in patients with stable angina. *Jpn Heart J*. 2003;44:593–600.
 100. Skaaby T, Husemoen LL, Thuesen BH, Hammer-Helmich L, Linneberg A. Atopy and cause-specific mortality. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:1361–70.
 101. Potaczek DP. Links between allergy and cardiovascular or hemostatic system. *Int J Cardiol*. 2014;170:278–85.
 102. Thyssen JP, Linneberg A, Carlsen BC, Johansen JD, Engkilde K, Hansen T, et al. A possible association between a dysfunctional skin barrier (filaggrin null-mutation status) and diabetes: A cross-sectional study. *BMJ Open*. 2011;1:e000062.
 103. Prokopenko I, Zeggini E, Hanson RL, Mitchell BD, Rayner NW, Akan P, et al. Linkage disequilibrium mapping of the replicated type 2 diabetes linkage signal on chromosome 1q. *Diabetes*. 2009;58:1704–9.
 104. Godoy-Gijón E. Filaggrin, the skin barrier and diabetes. En: Thyssen JP, Maibach HI, editores. *Filaggrin*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. p. 311–20.
 105. Ye YM, Jin HJ, Hwang EK, Nam YH, Kim JH, Shin YS, et al. Co-existence of chronic urticaria and metabolic syndrome: Clinical implications. *Acta Derm Venereol*. 2013;93:156–60.
 106. Olasinska-Wisniewska A, Olasinski J, Grajek S. Cardiovascular safety of antihistamines. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014;31:182–6.
 107. Kounis NG. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): A natural paradigm? *Int J Cardiol*. 2006;110:7–14.
 108. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004;141:764–70.
 109. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: Cohort study. *BMJ*. 2012;345:e4928.
 110. Christiansen CF, Christensen S, Mehnert F, Cummings SR, Chappellat RD, Sorensen HT. Glucocorticoid use and risk of atrial fibrillation or flutter: A population-based, case-control study. *Arch Intern Med*. 2009;169:1677–83.
 111. Hirsch IB, Paaus DS. Diabetes management in special situations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26:631–45.
 112. Chan BC, Reid N, Armour K, Scott RS, George PM, Maurice PD. Hypertriglyceridaemia with acitretin use: A proposal for its management in the context of overall cardiovascular risk. *Br J Dermatol*. 2014;171:665–7.
 113. Berard A, Azoulay L, Nakhai-Pour HR, Moussally K. Isotretinoin and the risk of cardiovascular, cerebrovascular and thromboembolic disorders. *Dermatology*. 2011;223:45–51.

114. 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;52:262–7.
115. Ahlehoff O, Skov L, Gislasen G, Gniadecki R, Iversen L, Bryld LE, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29:1128–34.
116. Chin YY, Yu HS, Li WC, Ko YC, Chen GS, Wu CS, et al. Arthritis as an important determinant for psoriatic patients to develop severe vascular events in Taiwan: A nation-wide study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1262–8.
117. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. Psoriasis therapy and cardiovascular risk factors: A 12-week follow-up study. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11:423–32.
118. Churton S, Brown L, Shin TM, Korman NJ. Does treatment of psoriasis reduce the risk of cardiovascular disease? *Drugs.* 2014;74:169–82.
119. Sigurdardottir G, Ekman AK, Stahle M, Bivik C, Enerback C. Systemic treatment and narrowband ultraviolet B differentially affect cardiovascular risk markers in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:1067–75.
120. Famenini S, Sako EY, Wu JJ. Effect of treating psoriasis on cardiovascular co-morbidities: Focus on TNF inhibitors. *Am J Clin Dermatol.* 2014;15:45–50.
121. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Schneeweiss S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA.* 2011;305:2525–31.
122. Tzellos T, Kyrgidis A, Zouboulis CC. Re-evaluation of the risk for major adverse cardiovascular events in patients treated with anti-IL-12/23 biological agents for chronic plaque psoriasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:622–7.
123. Dommasch ED, Troxel AB, Gelfand JM. Major cardiovascular events associated with anti-IL 12/23 agents: A tale of two meta-analyses. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:863–5.
124. Dommasch ED, Troxel AB, Gelfand JM. Counterpoint: A tale of two meta-analyses revisited. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:381–3.
125. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Retraction notice: Experience with ustekinumab in patients with psoriasis enrolled in a large, multicenter, prospective, disease-based registry (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry [PSOLAR]). *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:180.
126. Reich K, Langley RG, Lebwohl M, Szapary P, Guzzo C, Yeilding N, et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: Results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br J Dermatol.* 2011;164:862–72.
127. Leonardi CL, Mehta NN, Lebwohl M, Cooper S, Fox T, Karpov A. Incidence of Major Adverse Cardiovascular Events With Secukinumab: A Pooled Analysis of Data From 10 Phase 2 and 3 Clinical Trials in Psoriasis. The Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS) Annual Meeting; Chicago, Illinois, USA.: 20143057.
128. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis — results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326–38.
129. Hafez VG, Bosseila M, Abdel Halim MR, Shaker OG, Kamal M, Kareem HS. Clinical effects of pioglitazone, an insulin sensitizing drug, on psoriasis vulgaris and its co-morbidities, a double blinded randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat.* 2014;26:208–14.
130. Glossmann H, Reider N. A marriage of two Methusalem drugs for the treatment of psoriasis? Arguments for a pilot trial with metformin as add-on for methotrexate. *Dermatoendocrinol.* 2013;5:252–63.
131. Evangelista MT, Casintahan MF, Villafuerte LL. Simvastatin as a novel therapeutic agent for venous ulcers: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014;170:1151–7.
132. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106:3143–421.
133. Sackett DL, Wennberg JE. Choosing the best research design for each question. *BMJ.* 1997;315:1636.