



DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Aterosclerosis subclínica en pacientes con psoriasis. Utilidad diagnóstica de la ecografía arterial femoral y análisis de su relación con la resistencia a la insulina.

ÁLVARO GONZÁLEZ CANTERO

TESIS DOCTORAL

TOLEDO, 2018

Memoria de Investigación presentada por

Álvaro González Cantero

Para optar al grado de

Doctor en Medicina

Por la Universidad de Castilla-La Mancha

Trabajo dirigido por:

Dra. Ana Isabel Sánchez Moya

Doctora en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid

Dña. ANA ISABEL SÁNCHEZ MOYA, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad Autónoma de Madrid y Especialista en Dermatología del Servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario de Toledo.

CERTIFICA:

Que **D. ÁLVARO GONZÁLEZ CANTERO**, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Granada, ha realizado su memoria de **TESIS DOCTORAL** con el título: **Aterosclerosis subclínica en pacientes con psoriasis. Utilidad diagnóstica de la ecografía arterial femoral y análisis de su relación con la resistencia a la insulina** bajo mi tutela y dirección para optar al grado de **DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA** por la Universidad de Castilla-La Mancha, dando mi conformidad para que sea presentada, leída y defendida ante el Tribunal que le sea asignado para su juicio crítico y calificación.

Toledo, 2018

Dedicado a mis padres

“Hay dos formas de ver la vida: una creer que no existen milagros, la otra es creer que todo es un milagro”

Albert Einstein (1879-1955)

*“Nothing in the world can take the place of persistence.
Talent will not; nothing is more common than unsuccessful men with
talent. Genius will not; unrewarded genius is almost a proverb.
Education will not; the world is full of educated derelicts.
Persistence and determination alone are omnipotent.”*

John Calvin Coolidge (1872-1933)

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Ana Isabel Sánchez Moya, directora, compañera y amiga. Por aceptarme desde el principio y acompañarme en este y en todos los proyectos, incluso en los que no salieron. Por estar siempre disponible, a cualquier hora y en cualquier fecha, por el conocimiento aportado, la crítica constructiva, el estímulo constante y, sobre todo, por el cariño recibido. Gracias de corazón. Te debo mucho Ana.

A mi padre, el Dr. Jorge González Calvin, mi ejemplo en la vida. Modelo de sencillez, humildad, rigor y dedicación. Único, inimitable e infatigable. A lo largo de mi vida he visto cómo has dedicado tu vida a la medicina y a nosotros, tu familia, gracias por enseñarme con tu ejemplo el camino a seguir. Me has acompañado durante todo este proyecto, sin tus consejos, tu ayuda, tu estímulo y tu crítica, nada hubiese sido posible y esta tesis no existiría. Gracias por enseñarme que no hay nada imposible. Te quiero mucho papá.

A mi hermano Jorge, Radiólogo de esta tesis. Gracias por aquellos viernes y sábados haciendo ecografías a los pacientes y por los domingos de estadística. Gracias por tu generosidad, y por llevar toda una vida “abriéndome camino”.

A mis compañeros y amigos del Servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario de Toledo: A la Dra. Schoendorff, por “dejarme hacer” desde el principio, por tu cariño sincero y apoyo. A la Dra. Pérez Hortet por tu ejemplo, por enseñarme a ver soluciones y no problemas, por querer siempre lo mejor para mí y por todos los momentos de amistad compartida en los últimos meses. A Blas, Elena, Duli y Elvira, los “Resistentes”, sin vosotros nada tendría sentido, gracias por cuidarme. A todos los

compañeros del Servicio, adjuntos, residentes, enfermeras, auxiliares y Sofia, gracias por ser mi familia, por hacer tan agradable el día a día, hoy puedo presumir de trabajar con las mejores personas que conozco.

A todas las personas del Complejo Hospitalario de Toledo, por haber colaborado tan generosamente en el proyecto y por todos los momentos compartidos en esta etapa tan emocionante de mi vida.

A mi madre, Mercedes, el pilar de la familia, por cuidarme, por anteponer siempre el bien de los demás al tuyo propio y por enseñarme a vivir con actitud y alegría, te quiero mucho mamá. A mi hermana Mercedes por estar siempre disponible y haberme acompañado en todo.

A todos aquellos que de alguna manera me han apoyado y guiado en los últimos años: Dra. Manuela Mollejo, Dra. Petunia Clavo, Dra. González Barderas (Maru), Dr. R. Padial, Dr. Viejo, Dr. Alfageme, Dr. Arias Santiago, Dr. Alan Menter, Dra. Pepa Estebaranz... gracias por vuestros sabios consejos y por todo el cariño recibido.

A los pacientes con Psoriasis, por vuestra disponibilidad, amabilidad y generosidad, todo esto es por vosotros.

Gracias a todos los que pusieron obstáculos, por todo lo que aprendimos al luchar y persistir.

A todos ellos les dedico esta tesis.

ÍNDICE

ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN:	15
1.1. Contextualización del proyecto.	16
1.2. Psoriasis y enfermedad cardiovascular.	18
1.3. Psoriasis y factores de riesgo cardiovasculares.	20
1.4. Aspectos inmunológicos de la psoriasis y la aterosclerosis.	23
1.4.1. Inmunopatogenia de la psoriasis.	
1.4.1.1. Respuesta inmune innata.	
1.4.1.2. Respuesta inmune adaptativa.	
1.4.2. Psoriasis y aterosclerosis: vías inflamatorias comunes.	
1.5. La resistencia a la insulina como eslabón intermedio entre la psoriasis y la aterosclerosis.	32
1.6. Métodos para valoración de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica.	34
1.6.1. Escalas de riesgo cardiovascular convencionales.	

1.6.2.	Estudio de la aterosclerosis subclínica con técnicas de imagen no invasivas.	
1.6.2.1.	Ecografía: el grosor íntima media.	
1.6.2.2.	Ecografía: estudio de placas de ateroma.	
1.7.	Situación actual de la detección de aterosclerosis subclínica en la psoriasis y justificación del proyecto.	42
2.	HIPÓTESIS.	44
3.	OBJETIVOS.	46
4.	MATERIAL Y MÉTODOS:	48
4.1.	Diseño del estudio.	49
4.1.1.	Tipo de estudio.	
4.1.2.	Ámbito de estudio.	
4.1.3.	Sujetos del estudio.	
4.1.4.	Variables del estudio.	
4.2.	Metodología de determinación de variables.	53
4.2.1.	Determinación de variables clínicas, antropométricas y de laboratorio.	

4.2.2.	Determinación de gravedad de psoriasis.	
4.2.3.	Determinación de variables ecográficas.	
4.2.4.	Determinación del SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)	
4.3.	Análisis estadístico.	60
4.4.	Aspectos éticos y legales.	62
5.	RESULTADOS:	63
5.1.	Características basales de los pacientes con psoriasis y controles.	64
5.1.1.	Características clínicas y antropométricas.	
5.1.2.	Características analíticas.	
5.2.	Ecografía arterial femoral y carotídea como medida de aterosclerosis subclínica.	66
5.3.	Diferencias entre pacientes con y sin aterosclerosis.	68
5.4.	Determinación del SCORE y su reclasificación tras realización de ecografía arterial femoral y carotídea en pacientes con psoriasis.	70
5.5.	Estudios de correlación.	72
5.6.	Análisis de regresión logística binaria.	72

6. DISCUSIÓN:	73
6.1. Psoriasis y detección de aterosclerosis subclínica mediante ecografía femoral y carotídea.	74
6.2. Psoriasis, aterosclerosis subclínica y resistencia a la insulina.	76
6.3. SCORE vs ecografía arterial femoral para detección de riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis.	78
6.4. Limitaciones.	80
7. CONCLUSIONES.	81
8. PERSPECTIVAS DE FUTURO.	83
9. REFERENCIAS.	85
10. ANEXO: Aportaciones científicas derivadas de esta Tesis Doctoral.	104

ABREVIATURAS

IFN: Interferón

TNF: Factor de necrosis tumoral

IL: Interleucina

Th: T helper

RR: Riesgo relativo

ACV: Accidente cerebrovascular

ECV: Enfermedad cardiovascular

MACE: Major adverse cardiovascular events

HR: Hazard ratio

OR: Odds ratio

IMC: Índice de masa corporal

18-FDG PET/CT: Tomografía por emisión de positrones con tomografía multicorte asociada a 18-fluorodesoxiglucosa

ACTC: Angiografía coronaria por tomografía computarizada

CV: Cardiovascular

TAC: Tomografía axial computarizada

RM: Resonancia Magnética

PET: Tomografía por emisión de positrones

LDL: Low-density lipoprotein

HDL: High-density lipoprotein

mg: miligramo

dL: decilitro

cIMT: Carotid intima media thickness

PCR: Proteína C reactiva

VSG: Velocidad de sedimentación globular

ALT: Alanina aminotransferasa

AST: Aspartato aminotransferasa

GGT: Gamma-glutamil transferasa

BSA: Body Surface Area

PASI: Índice de gravedad y extensión de la psoriasis

SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation

DE: Desviación estándar

IC: Intervalo de confianza

TLR: Toll-like receptor

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Contextualización del proyecto.

La psoriasis es una enfermedad compleja, crónica e inflamatoria, de etiología desconocida, y relacionada patogénicamente con mecanismos inmunológicos, que afecta de forma principal a la piel y articulaciones, si bien también se ha asociado a múltiples comorbilidades, como son obesidad, hipertensión, dislipemia, diabetes tipo 2, enfermedad renal crónica, depresión y otras, entre las que destaca el desarrollo precoz de aterosclerosis y en consecuencia enfermedad cardiovascular (ECV)^{1,2}. Un estudio reciente estima una prevalencia de psoriasis en España de 2,3% de la población sin diferencias significativas entre sexos. Según la edad la prevalencia sigue una curva ascendente desde los 16 años hasta los 60- 69 años³.

Se conoce que los pacientes con psoriasis, presenta un riesgo aumentado de infarto de miocardio, que desarrollan a edades más jóvenes que la población general y ante igualdad en factores de riesgo cardiovasculares. Además, la esperanza de vida en pacientes con psoriasis grave se reduce en 4 a 5 años como consecuencia de ECV⁴⁻⁶. En este sentido, ha quedado bien establecido que el análisis de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales, incluidos en diferentes escalas de riesgo cardiovascular en la población general como el Framingham o el SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) no son adecuados para la evaluación del riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con psoriasis^{6,7}. Estos datos ponen de manifiesto la dificultad de la detección precoz de arteriosclerosis en fase subclínica, así como la imposibilidad de adoptar medidas preventivas que puedan reducir el riesgo de enfermedad coronaria en estos pacientes antes de que presenten manifestaciones clínicas de ECV.

Por estas razones, se ha propuesto que los pacientes con psoriasis deberían ser sometidos a adecuadas pruebas de cribado que permitan identificar a aquellos que tienen un elevado riesgo de presentar ECV⁶, resaltando la necesidad de disponer de una prueba que sea, simple, fácil de realizar, no invasiva y de bajo coste económico. La ecografía arterial de alta resolución reúne estos criterios⁸, sin embargo, en la psoriasis, hasta la fecha actual, utilizando ecografía solo se han estudiado las arterias carótidas, inicialmente midiendo el engrosamiento intima-media⁹, que en la actualidad se acepta es un método inadecuado y débil predictor de aterosclerosis, que no mejora la capacidad diagnóstica de los factores de riesgo tradicionales, y su uso ha dejado de ser recomendado en las guías del American College of Cardiology/American Heart Association guidelines¹⁰⁻¹². En algunos estudios, también se ha utilizado la ecografía arterial de carótidas para valorar la presencia de placas de ateroma, pero los resultados han sido contradictorios en cuanto a su prevalencia en pacientes con psoriasis¹³⁻¹⁵.

Estudios de autopsia en individuos de la población general han revelado que la presencia de placas de ateroma en arterias femorales, pero no en las arterias carótidas, constituyen un predictor significativo de aterosclerosis coronaria y de mortalidad por cardiopatía isquémica^{16,17}. Y en concordancia con estos datos, estudios en sujetos sanos han puesto de manifiesto, mediante estudio ecográfico, que las placas de ateroma femorales son más prevalentes que las de carótida, y se asocian con mayor frecuencia a la existencia de aterosclerosis coronaria¹⁸⁻²⁰.

Por otro lado, el mayor riesgo de infarto de miocardio que presentan a edades más jóvenes los pacientes con psoriasis, y que no son justificables por los factores de riesgo cardiovascular clásicos, ha permitido sugerir que

otros factores podrían estar implicados en el desarrollo precoz y acelerado de aterosclerosis en estos pacientes^{4,6}. En este sentido, estudios previos han mostrado una relación entre la psoriasis y la diabetes mellitus tipo 2²¹⁻²⁵, además, la resistencia a la insulina, íntimamente asociada a la psoriasis²⁶⁻²⁸, y a enfermedades inflamatorias crónicas^{29,30}, constituye un conocido factor de riesgo cardiovascular³¹. Basándonos en lo anterior, planteamos la posibilidad de que el puente de unión patogénico entre psoriasis y aterosclerosis sea, al menos en parte, la presencia de resistencia a la insulina, incluso en pacientes sin diabetes.

Nuestra hipótesis en el presente estudio es que la detección ecográfica de placas de ateroma para el cribado de aterosclerosis subclínica en la psoriasis podría ser más útil en las arterias femorales que en carótidas, y que la resistencia a la insulina podría estar implicada en el desarrollo de aterosclerosis acelerada en estos pacientes.

A continuación, damos cuenta de los conocimientos actuales sobre la relación entre psoriasis y aterosclerosis, para posteriormente dar paso a exponer los objetivos del estudio, material y métodos, resultados, discusión, y conclusiones.

1.2 Psoriasis y enfermedad cardiovascular.

En la última década, distintos estudios epidemiológicos han demostrado que la psoriasis, especialmente la psoriasis grave, (definidas normalmente como aquellas que precisan fototerapia o terapias sistémicas) se asocia con un aumento de mortalidad³² y con distintas comorbilidades médicas³³. En el año 2006 el estudio de Gelfand *et al.*⁴ mostró, con una fuerte evidencia, que la psoriasis es un factor de riesgo independiente de infarto de

miocardio, principalmente en pacientes jóvenes. Este estudio estaba basado en datos prospectivos (recogidos entre 1987 y 2002) del United Kingdom General Practice Research Database. En el estudio se incluyeron aproximadamente 127.000 pacientes con psoriasis leve, 3.800 pacientes con psoriasis grave y 500.000 controles. El riesgo relativo (RR) ajustado (ajustado según los siguientes factores de riesgo: hipertensión, diabetes, historia de infarto de miocardio previo, hiperlipemia, tabaquismo, edad, sexo e índice de masa corporal) de infarto de miocardio fue 1.29 (95% intervalo de confianza (CI), 1.14-1.46) para un paciente de 30 años con psoriasis leve y 3.10 (95% IC, 1.98-4.86) para la psoriasis grave (definida por la necesidad de tratamiento sistémico). El RR ajustado permaneció elevado, aunque de forma menor, en los grupos de mayor edad (hasta los 70 años de edad). Para un paciente de 60 años de edad con psoriasis leve o grave, el RR ajustado de infarto de miocardio es 1.08 (95% IC, 1.03-1.13) y 1.36 (95% IC, 1.13-1.64) respectivamente⁴. Cabe destacar que se ha descrito un peor pronóstico tras sufrir un infarto agudo de miocardio en los pacientes con psoriasis³⁴. Además, los pacientes con psoriasis grave tienen un riesgo aumentado de muerte por enfermedad cardiovascular⁵, que parece ser independiente de los factores de riesgo tradicionales³⁵.

Posteriormente, numerosos estudios epidemiológicos y varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han señalado, con algunas excepciones, que la psoriasis es un factor de riesgo independiente de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular (ACV), y muerte causada por enfermedad cardiovascular (ECV)³⁵.

A pesar de que el riesgo de infarto de miocardio, ACV y muerte por ECV parece ser mayor en los pacientes con psoriasis grave, el riesgo es también

significativo, pero en menor magnitud, en aquellos sujetos con psoriasis leve, comparados con controles^{36, 37}.

Además de la gravedad de la psoriasis, la duración de la enfermedad también ha sido asociada con aumento de ECV. El riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) aumenta un 1% por año adicional de duración de la psoriasis (Hazard ratio(HR) 1.010;95%IC 1.007-1.013)³⁸.

1.3 Psoriasis y factores de riesgo cardiovasculares.

En los últimos años se ha señalado que la prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales como la obesidad, hipertensión, dislipemia, diabetes, síndrome metabólico y tabaquismo esta aumentada en los pacientes con psoriasis^{2, 39}.

Numerosos estudios han demostrado un aumento de la prevalencia de **obesidad** en los pacientes con psoriasis⁴⁰⁻⁴⁴, cuya presencia se ha relacionado con una peor respuesta a los tratamientos utilizados para el control de la enfermedad⁴⁵. El odds ratio (OR) de la asociación entre psoriasis y obesidad por índice de masa corporal (IMC) es de 1.8 (95% IC, 1.4-2.2)⁴⁶. Si se tiene en consideración la gravedad de la psoriasis, el OR agrupado de obesidad es de 1.46 (95% IC 1.17-1.82) para los pacientes con psoriasis leve y 2.23 (95% IC, 1.63-3.05) para la psoriasis grave⁴⁰. La obesidad es a día de hoy un factor de riesgo independiente para psoriasis⁴⁷, existiendo estudios recientes que concluyen que la obesidad y la grasa abdominal elevada duplican el riesgo de psoriasis, y que la ganancia de peso a largo plazo aumenta el riesgo de psoriasis⁴⁸.

La relación de la psoriasis y la **hipertensión arterial** ha sido estudiada en un reciente metaanálisis de 24 estudios observacionales que mostró un OR agrupado de 1.58 (95% IC, 1.42-1.76) para la asociación entre psoriasis e hipertensión. El OR de hipertensión para la psoriasis leve fue de 1.30 (95% IC, 1.15-1.47) y de 1.49 (95% IC, 1.20-1.86) para la psoriasis grave⁴⁹. Además, se ha señalado que la probabilidad de un mal control de la hipertensión arterial es mayor a medida que aumenta la gravedad de la psoriasis, independientemente del IMC y la presencia de otros factores de riesgo⁵⁰.

En un metaanálisis de 44 estudios observacionales que estudió la asociación de la psoriasis con la **diabetes tipo 2** el OR agrupado fue de 1.76 (95% IC, 1.59-1.96), cabe destacar que en este estudio los pacientes con artritis psoriásica tuvieron un mayor OR (2.18, 95% IC 1.36-3.50). Los pacientes con psoriasis grave también tuvieron un mayor OR (2.10, 95% IC 1.73-2.55)²⁴. Además, los pacientes diabéticos con psoriasis tienen más complicaciones micro y macrovasculares que los diabéticos sin psoriasis⁵¹. Recientemente se ha propuesto a la psoriasis como un nuevo factor de riesgo para diabetes tipo 2²³.

Con respecto a la **dislipemia** se ha encontrado, en 20 de 25 estudios incluidos en una revisión sistemática, asociaciones significativas entre psoriasis y dislipemia, con ORs de 1.04 a 5.55⁵². En aquellos estudios que tuvieron en cuenta la gravedad de la psoriasis se observó mayores ORs en los pacientes con psoriasis grave (desde 1.36 a 5.55) que en aquellos con psoriasis leve (desde 1.10 a 3.38)⁵².

La relación de la psoriasis con el **síndrome metabólico** ha sido estudiada en un reciente metaanálisis que incluyó 35 estudios observacionales de 20

países diferentes con un total de 1,450,188 participantes, de los cuales 46,714 padecían psoriasis. El OR agrupado basado en análisis de efectos aleatorios fue de 2.14 (95% IC, 1.84 ± 2.48)⁵³. En un estudio transversal con 4,065 pacientes con psoriasis, realizado en Reino Unido, la prevalencia de síndrome metabólico se correlacionó de forma directa con el BSA (body surface area) de los pacientes⁵⁴.

El **tabaquismo** se ha asociado de forma significativa con la psoriasis, con un RR de 1.88 (95% IC, 1.66-2.13); en la mayoría de los estudios al respecto, el tabaquismo se asoció también con un aumento de la gravedad de la psoriasis⁵⁵. El tabaquismo se ha asociado también con un aumento de la incidencia de psoriasis, con una posible relación dosis-efecto⁵⁶.

La **depresión** se considera a día de hoy un factor de riesgo cardiovascular, habiéndose señalado que los pacientes con enfermedad arterial coronaria que además son diagnosticados de depresión duplican el riesgo de mortalidad⁵⁷. La HR de depresión en pacientes con psoriasis es aproximadamente de 1.4-1.5, aumentando conforme lo hace la gravedad de la enfermedad^{58,59}. En los pacientes con psoriasis la presencia de depresión se asocia con un aumento de riesgo de infarto de miocardio, ACV y muerte por enfermedad cardiovascular, especialmente durante los episodios de depresión aguda⁶⁰. Se ha señalado que aquellos pacientes con psoriasis que refieren padecer depresión tienen un aumento significativo de inflamación vascular, medida mediante tomografía por emisión de positrones con tomografía multicorte asociada a 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG PET/CT), y de carga de placa coronaria medida mediante angiografía coronaria por TC (ACTC), tras ajustar por la puntuación de riesgo Framingham, cuando se compara con pacientes psoriasis sin depresión⁶¹.

Con respecto a la **artritis psoriásica**, se ha señalado que estos pacientes parecen tener una mayor carga de enfermedad cardiovascular que aquellos pacientes con psoriasis sin artropatía⁶². Diversos estudios que utilizaron diferentes métodos de imagen, han concluido que la extensión de la aterosclerosis es mayor en la artritis psoriásica que en la población general y que en aquellos pacientes con psoriasis sin artropatía⁶³. Estos datos parecen indicar que la presencia de artritis aumenta la inflamación sistémica subyacente lo que podría tener implicación en las comorbilidades y en la enfermedad cardiovascular asociada a los pacientes con psoriasis.

1.4 Aspectos inmunológicos de la psoriasis y la aterosclerosis.

1.4.1 Inmunopatogenia de la Psoriasis.

La psoriasis es una enfermedad inmunomediada caracterizada por una alteración en la proliferación y diferenciación de los queratinocitos junto a la presencia de inflamación cutánea, con la implicación del sistema inmune innato y adaptativo (Figura 1)².

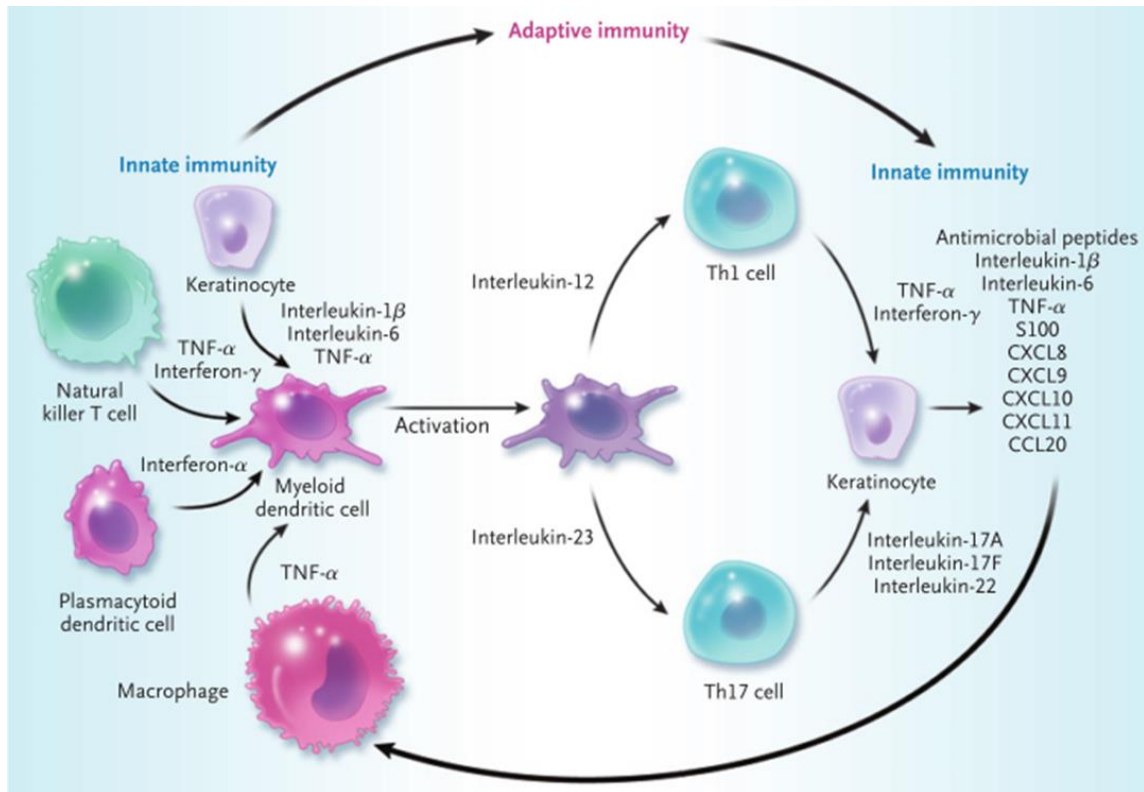


Figura 1. Células y citoquinas implicadas en la Psoriasis. Figura obtenida de Nestle et al⁶⁴.

La secuencia simplificada de procesos inmunológicos que ocurren en la psoriasis sería⁶⁴:

- Un estímulo antigénico contribuye a la activación de las células dendríticas plasmocitoides, así como otras células del sistema inmune innato en la piel.
- La producción de citoquinas proinflamatorias, incluyendo interferón (IFN)-alfa, por células del sistema inmune innato estimulan la activación de células dendríticas mieloides en la piel.
- Las células dendríticas mieloides producen citoquinas, concretamente interleuquina-23, la cual estimula la atracción, activación y diferenciación de las células T.

- Las células T reclutadas producen citoquinas, principalmente interleuquina-17, la cual de forma sinérgica con otras citoquinas estimula la proliferación de los queratinocitos y la producción de citoquinas y péptidos antimicrobianos proinflamatorios.

1.4.1.1 Respuesta inmune innata.

El mecanismo de activación inmune en la psoriasis es desconocido. Se ha propuesto que la psoriasis podría ser el resultado de una activación inflamatoria, persistente e inapropiada, en respuesta a bacterias y virus comensales. Diversos modelos han sido propuestos para explicar la activación de la inmunidad innata en la psoriasis y el desarrollo de lesiones cutáneas. Una de las teorías que intenta explicar el desencadenamiento de la psoriasis propone que a través de un daño en la piel se produce un aumento de la producción de péptidos antimicrobianos por parte del queratinocito, concretamente la catelicidina LL-37, la cual, a través de la activación del TLR (Toll-like receptor) 9, induciría la producción de IFN-alfa por las células dendríticas plasmocitoides⁶⁵. Además, LL-37 también sería capaz de estimular a las células dendríticas mieloides las cuales producirían factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, interleucina (IL)-23 e IL-6. Todo lo anterior conllevaría a la activación de las células T del sistema inmune adaptativo, concretamente las células Th17, lo que resultaría en la activación de los queratinocitos, su proliferación y producción de múltiples quimiocinas y péptidos antimicrobianos⁶⁶.

Además, se le ha atribuido al queratinocito epidérmico un papel no sólo en el desencadenamiento de la psoriasis si no en su perpetuación. El queratinocito es capaz de producir péptidos antimicrobianos como la

defensina, catelicidinas y psoriasina (S100A7). Dichos péptidos tienen efectos quimioatrayentes e inmunomodulares sobre las células dendríticas y las células T contribuyendo a la inflamación cutánea, su perpetuación y amplificación^{67,66}.

En resumen, las células del sistema inmune innato que se han vinculado a la patogenia de la psoriasis incluyen: células dendríticas (plasmocitoides y mieloides), macrófagos y neutrófilos. Las citoquinas producidas por estas células que parecen jugar un papel importante en el desarrollo de la psoriasis son el IFN-alfa, TNF-alfa, y la IL-23^{64,66}.

1.4.1.2 Respuesta inmune adaptativa.

La importancia de las células T y sus citoquinas efectoras en la psoriasis se estableció hace años en relación con la aparición de tratamientos efectivos para la psoriasis que inhiben de forma global la respuesta de células T, como es la ciclosporina⁶⁸. Como se ha comentado, en la psoriasis, las células dendríticas mieloides a través de IL-23 e IL-12 promueven el desarrollo de células T helper (Th)17 y Th1 respectivamente. Hoy se sabe que las células Th17 juegan un papel más importante en la patogenia de la psoriasis, las cuales a su vez producen IL-17A e IL-22, citoquinas que activan la proliferación de los queratinocitos y estimulan la producción de múltiples citoquinas y péptidos antimicrobianos por parte de los mismos⁶⁹.

Además de lo anterior, se han encontrado defectos en la función de las células T reguladores en la psoriasis que impiden un adecuado control de la respuesta inmune y que por lo tanto facilita la perpetuación de la inflamación en estos pacientes^{70,71}.

Cabe destacar, que la activación de las células T en la psoriasis es oligoclonal lo que sugiere una activación antígeno-específica, no obstante, la naturaleza del antígeno/s implicado/s en la psoriasis se desconoce⁷².

En definitiva, el conocimiento de la inmunopatogenia de la psoriasis está evolucionando, suponiendo una compleja interacción entre el sistema inmune innato, las células T y la piel. Los avances en el conocimiento de estos mecanismos están contribuyendo al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos cada vez más eficaces.

1.4.2 Psoriasis y aterosclerosis: vías inflamatorias comunes.

A día de hoy la aterosclerosis es considerada como una enfermedad crónica, inflamatoria e inmuno-mediada que surge a raíz de una serie de acontecimientos complejos, desencadenados por la disfunción endotelial, depósito de lípidos en la pared arterial e infiltración de macrófagos derivados de monocitos⁷³. La psoriasis, como enfermedad inflamatoria crónica asociada a mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, se ha propuesto como un modelo humano para estudiar la aterosclerosis⁷⁴. En la patogenia de la psoriasis existen múltiples vías comunes a la aterosclerosis, existiendo estudios que muestran como modulando estas vías comunes en los pacientes con psoriasis se obtiene un doble beneficio, la mejoría de las lesiones cutáneas y una disminución del riesgo cardiovascular⁷⁵.

El cardiólogo Späh fue pionero en proponer la existencia de vías inflamatorias comunes entre la psoriasis y la aterosclerosis, así como la idea de un tratamiento integrado para ambas patologías⁷⁶. Propuso el reclutamiento de leucocitos, fundamentalmente de linfocitos T, secundario a una función endotelial alterada, como mecanismo precoz, compartido en

ambas patologías. La extravasación de linfocitos ha sido estudiada en detalle con la intención de desarrollar terapias dirigidas para el tratamiento de la psoriasis pero hasta la fecha ninguno de los potenciales candidatos ha sido lo suficientemente efectivo como para su desarrollo y comercialización^{77, 78}. A parte de lo anterior, otros mecanismos comunes a la psoriasis y la aterosclerosis han sido estudiados.

Profundizando en las observaciones descritas, se ha establecido un papel específico para los linfocitos Th1, tanto en la psoriasis como en la aterosclerosis. Aunque, tanto las respuestas de los linfocitos Th1 como las Th2 pueden contribuir al desarrollo de aterosclerosis, la evidencia sugiere un papel predominante de los linfocitos Th1. Dichos estudios incluyen el fenotipo y función Th1 de la mayoría de células T derivadas de placas de ateroma, así como estudio de inmunohistoquímica de dichas placas⁷⁹⁻⁸¹.

Posteriormente, se han observado niveles séricos elevados de linfocitos Th17 y de IL-17 en pacientes con síndrome coronario agudo, encontrando una correlación positiva entre los niveles séricos de IL-17 y niveles séricos de PCR ultrasensible e IL-6 (predictores de riesgo aumentado de infarto de miocardio). Además, se ha observado que la inhibición de la IL-17 en ratones disminuye de forma significativa el tamaño de las placas de ateroma. Todo lo anterior ha atribuido a los linfocitos Th17 un papel en el desarrollo de aterosclerosis⁸²⁻⁸⁴. De forma similar a la aterosclerosis, la psoriasis fue inicialmente descrita como un prototipo de enfermedad mediada por linfocitos Th1, los cuales activan a los macrófagos, neutrófilos y linfocitos CD8⁸⁵. Posteriormente, el papel de los linfocitos Th17 ha cobrado creciente protagonismo tras los estudios clínicos que muestran la gran eficacia de las terapias dirigidas contra la vía de la IL-17⁸⁶.

El papel del sistema inmune adaptativo en la patogenia de la psoriasis ha sido ampliamente estudiado desde el descubrimiento de los efectos terapéuticos de la ciclosporina en 1979⁸⁷. Recientemente, ha resurgido un interés por estudiar el papel del sistema inmune innato en la patogenia de la psoriasis. La evidencia de la contribución de los **neutrófilos**, predominantes en las formas pustulosas, pero también presentes en la psoriasis crónica en placas (microabscesos de Munro en la epidermis), y la contribución para su conocimiento de los modelos in vivo y los cultivos organotípicos tridimensionales, han sido recientemente revisados⁸⁸. Un estudio de Reich *et al.* ha mostrado como el tratamiento con secukinumab, un inhibidor de la IL-17A, produjo la casi total eliminación de los neutrófilos IL-17 positivos, intraepidérmicos, como efecto terapéutico precoz⁸⁹. Los neutrófilos son también relevantes en la aterosclerosis, interactuando con el endotelio dañado, aumentando el reclutamiento de leucocitos a través de mediadores inflamatorios así como promoviendo el desarrollo de células espumosas, un tipo de macrófago que conduce a la aterosclerosis⁹⁰. La presencia de neutrófilos en el desarrollo de placas ateroscleróticas ha sido demostrado en modelos de ratones^{91,92} y lesiones ateroscleróticas en humanos⁹³. La presencia de neutrófilos en trombos oclusivos y lesiones de síndrome coronario agudo sugieren un papel de los neutrófilos en la progresión de la aterosclerosis⁹⁴.

Del mismo modo que para los neutrófilos, la implicación de los **monocitos y macrófagos** ha sido demostrada en ambas enfermedades. Estas células son detectadas habitualmente en las lesiones de psoriasis⁹⁵. Utilizando un modelo de ratón, en el cual se indujo un fenotipo de psoriasis mediante la aplicación tópica del inmunomodulador imiquimod, Costa *et al.* demostraron que la inducción de dicho fenotipo dependía de forma

exclusiva de células hematopoyéticas. En este estudio se mostró la contribución activa de monocitos y macrófagos en la propagación y exacerbación de la enfermedad⁹⁶. Con respecto a la aterosclerosis, los macrófagos juegan un papel importante y complejo, estos pueden estar programados para diferentes funciones dentro de un espectro que va desde la defensa inflamatoria a la resolución y reparación de la placa de ateroma^{97,98}.

Además de lo descrito en relación al sistema inmune adaptativo, las **plaquetas** también parecen jugar un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis y la psoriasis. Las plaquetas tienen una función ampliamente conocida en la hemostasia y la trombosis, pero sus implicaciones en los procesos inmunológicos e inflamatorios están siendo cada vez más estudiadas y reconocidas⁹⁹. Las plaquetas tienen la capacidad de secretar numerosos mediadores y de interactuar con diferentes células y tejidos a través de una variedad de moléculas de adhesión. En la psoriasis, la activación plaquetaria ha sido utilizada para monitorizar la actividad de la enfermedad a través de la cuantificación de marcadores de actividad plaquetaria en la sangre de los pacientes¹⁰⁰. En relación con la aterosclerosis, se sugiere que su implicación en la misma es debido a la extravasación de leucocitos facilitada por las plaquetas activadas¹⁰¹⁻¹⁰³. El papel de las plaquetas está enfatizado por la eficacia de fármacos inhibidores de las plaquetas en el tratamiento y prevención de los eventos tromboembólicos arteriales agudos¹⁰⁴.

En los últimos años la **IL-17A** ha cobrado un gran interés, tanto en el campo de la psoriasis como en el de la aterosclerosis. Su papel en la patogenia de la psoriasis está ampliamente aceptada hoy en día y avalada por una gran evidencia, como es el desarrollo de un fenotipo de psoriasis en ratones que

sobreexpresan IL-17A en la epidermis¹⁰⁵, o la gran eficacia de los fármacos biológicos inhibidores de la IL-17A en el tratamiento de la psoriasis¹⁰⁶. En cambio, en relación a la aterosclerosis, el papel exacto de la IL-17A está por dilucidar. Existen numerosos estudios que le han atribuido un papel pro-aterogénico. Por ejemplo, en un modelo animal con hipercolesterolemia, la inhibición de la IL-17A redujo el área de aterosclerosis y la estenosis. A nivel molecular, se disminuyeron diversas citoquinas inflamatorias como el TNF-alfa, la IL-6, así como distintas moléculas de adhesión y protrombóticas⁸². Algunos estudios en modelos murinos muestran como el añadir IL-17A estimulada asocia un aumento en la inestabilidad de la placa de ateroma, mientras que su inhibición provoca regresión de la aterosclerosis¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Estudios *ex vivo* de fragmentos de placa de ateroma humanas, muestran como la exposición a IL-17A conlleva cambios proinflamatorios, protrombóticos y de desestabilización de placa¹¹⁰. Por otro lado, hay evidencia que sugiere que la IL-17A podría tener efectos anti-aterogénicos, como es un estudio basado en un modelo de ratón caracterizado por una expresión elevada de IL-17A, el cual muestra de forma significativa menor tamaño de placas de ateroma. En dicha publicación muestran una asociación entre la expresión de IL-17A y la estabilidad de placa de ateroma a nivel de la arteria carótida en humanos¹¹¹. Además de lo anterior, existe un estudio con casi 1000 pacientes con infarto agudo de miocardio, que muestra como niveles séricos bajos de IL-17A se asociaban con mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores¹¹². En relación a los ensayos clínicos de los diferentes fármacos inhibidores de la IL-17A (secukinumab e ixekizumab) o su receptor (brodalumab), cabe destacar que no se encontró mayor incidencia de MACEs en comparación con el comparador correspondiente¹¹³. En general, la mayoría de los expertos se inclinan hacia

la idea de que la IL-17A es pro-aterogénica en la psoriasis, a pesar de las dudas mencionadas. Lo anterior es debido al conocimiento de niveles séricos aumentados de IL-17A en pacientes con psoriasis, el aumento de riesgo cardiovascular de estos pacientes y la eficacia de los fármacos inhibidores de la IL-17 con buen perfil de seguridad en lo referido a la incidencia de MACEs. No obstante, en la actualidad se está realizando un ensayo clínico (VIP-S; NCT02690701) para evaluar los efectos de secukinumab (inhibidor de IL-17A) sobre la inflamación vascular y el riesgo de ECV en los pacientes con psoriasis, el cual aportará información interesante sobre el papel de la IL-17A en la aterosclerosis.

Además de todo lo anterior, en la aterosclerosis, diversas citoquinas proinflamatorias implicadas también en la patogenia de la psoriasis, principalmente **IL-1 β** , **TNF** e **IL-6**, se consideran patogénicamente relevantes y susceptibles de intervenciones terapéuticas¹¹⁴.

1.5 La resistencia a la insulina como eslabón intermedio entre la psoriasis y la aterosclerosis.

Existe la hipótesis de que el eslabón intermedio entre la psoriasis y la aterosclerosis sea la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial¹¹⁵. La resistencia a la insulina se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus funciones biológicas en tejidos diana como son el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo. La resistencia a la insulina no es sólo un aspecto importante de la diabetes mellitus sino también juega un papel importante en las enfermedades cardiovasculares caracterizadas por disfunción endotelial^{116,117}. Por otro lado, la disfunción endotelial está presente en los pacientes con diabetes mellitus¹¹⁸. Más allá

de sus acciones metabólicas esenciales, la insulina tiene importantes acciones a nivel vascular como la inducción de producción de óxido nítrico a nivel endotelial, provocando vasodilatación. Este efecto tiene consecuencias metabólicas debido a que un aumento en el flujo sanguíneo conlleva un aumento de glucosa en el músculo esquelético¹¹⁹. Por otro lado, la vía de señalización de la insulina en las células endoteliales regula la secreción del factor vasoconstrictor endotelina 1. La inflamación, a través de diversas citoquinas, altera este equilibrio provocando resistencia a la insulina, alterando la señalización de esta en las células endoteliales y, en consecuencia, disminuyendo la producción de óxido nítrico vasodilatador e induciendo disfunción endotelial¹²⁰.

El concepto “marcha psoriásica” propone un modelo teórico para explicar cómo la inflamación sistémica asociada a la psoriasis provoca enfermedad cardiovascular a través de la resistencia a la insulina, la cual provocaría disfunción endotelial como precursor de aterosclerosis^{121,122}. En relación con lo anterior, en los últimos años se ha relacionado la psoriasis con la resistencia a la insulina²⁶⁻²⁸.

A nivel de las células endoteliales, la resistencia a la insulina induce disfunción endotelial por la vía descrita anteriormente, provocando alteración en la función vascular. En este sentido, un estudio demostró, un aumento de disfunción endotelial, evaluada mediante la vasodilatación mediada por flujo, y resistencia a la insulina, medida mediante el índice HOMA-IR (homeostasis model assessment method), en 75 pacientes con psoriasis con respecto a 50 controles sanos, apoyando las teorías mencionadas. En dicho estudio los pacientes con psoriasis tuvieron niveles séricos más elevados de HOMA-IR en comparación con el grupo control [2.1 (0.8-68.9) vs 1.8 (0.6-8.6), P = 0.036]. La vasodilatación mediada por flujo

fue menor en pacientes con psoriasis en comparación con los controles sanos (5.6 +/- 1.9% vs. 10.9 +/- 1.9%, $P < 0.001$)¹²³.

Se ha propuesto que, en la psoriasis, la resistencia a la insulina es un factor precursor de disfunción endotelial, el cual lo es a su vez de aterosclerosis, no obstante, no existen estudios que hayan evaluado la relación de la resistencia a la insulina y la aterosclerosis de forma directa en pacientes con psoriasis.

1.6 Métodos para valoración de riesgo cardiovascular y aterosclerosis subclínica.

1.6.1 Escalas de riesgo cardiovascular convencionales.

En las guías Europeas de prevención de riesgo cardiovascular de 2016¹²⁴ se recomienda el uso del sistema SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*) (Figura 2) para la estratificación de riesgo de mortalidad cardiovascular a 10 años, atendiendo a la edad, sexo, tabaquismo, colesterol y presión arterial. Según lo anterior los sujetos son clasificados de la siguiente manera: riesgo bajo (<1%), moderado (1-4%), alto (5-9%) y muy alto ($\geq 10\%$).

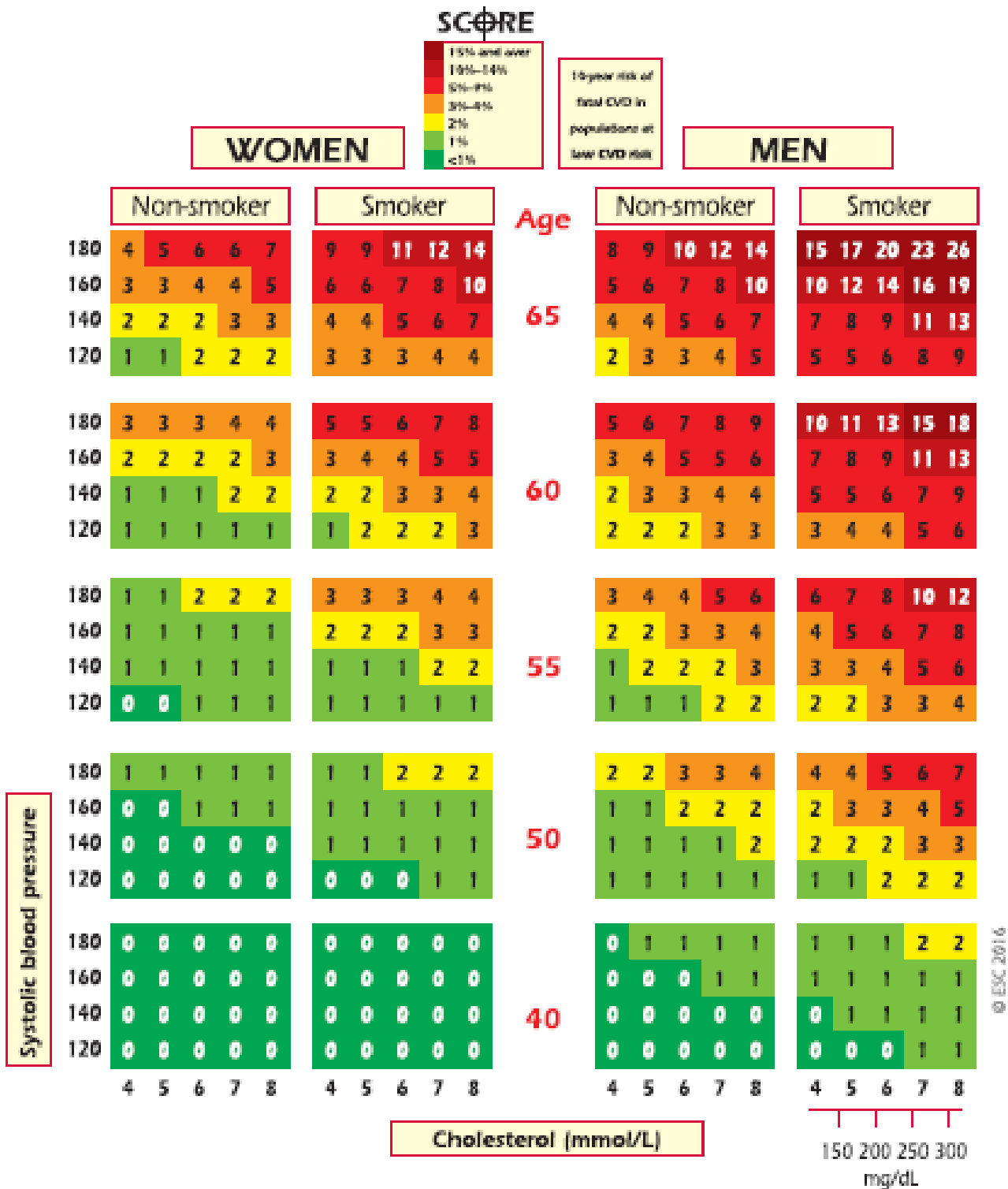


Figura 2. Tabla SCORE para estimar el riesgo cardiovascular a 10 años teniendo en cuenta el sexo, edad, PAS, tabaquismo y nivel de colesterol, expresado en porcentaje. CVD = cardiovascular disease; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation. Imagen obtenida de Piepoli *et al*¹²⁴.

No obstante, hay que tener en cuenta que las escalas de riesgo cardiovascular (CV) tradicionales, basadas fundamentalmente en la valoración de los factores de riesgo clásicos, a pesar de haber demostrado su utilidad para predecir el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares¹²⁵, han mostrado limitaciones para estimar el riesgo CV en algunos subgrupos de población¹²⁶. De hecho, se ha señalado que la mayor parte de eventos coronarios ocurren en pacientes que no son categorizados por estas escalas como “alto riesgo”¹²⁷ y se ha resaltado la necesidad de disponer de nuevas herramientas para valorar el riesgo CV¹²⁸.

1.6.2 Estudio de aterosclerosis subclínica con técnicas de imagen no invasivas.

La presencia de aterosclerosis subclínica en distintos territorios arteriales se ha relacionado con un significativo incremento del riesgo de eventos CV^{129,130}. Además, la detección de aterosclerosis subclínica en un determinado territorio arterial, sobre todo el ilio-femoral, se asocia con mayor probabilidad de presentar afectación aterosclerótica en otros territorios lo que apoya el entendimiento de la aterosclerosis como una enfermedad sistémica¹⁹. Por tanto, en los últimos años, ha cobrado interés el estudio para la detección de la aterosclerosis subclínica, con la intención de facilitar el diagnóstico de la enfermedad en estadios iniciales para poder así establecer las medidas oportunas de forma precoz disminuyendo el riesgo CV de los individuos^{124,10}.

A lo largo de los últimos años se han descrito y utilizado diversos métodos, tanto invasivos como no invasivos, para el estudio de la aterosclerosis subclínica. La mayoría de estudios recientes sobre riesgo cardiovascular se

centran en la búsqueda de biomarcadores de aterosclerosis subclínica mediante técnicas de imagen como la ecografía, la tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RM) y tomografía por emisión de positrones (PET).

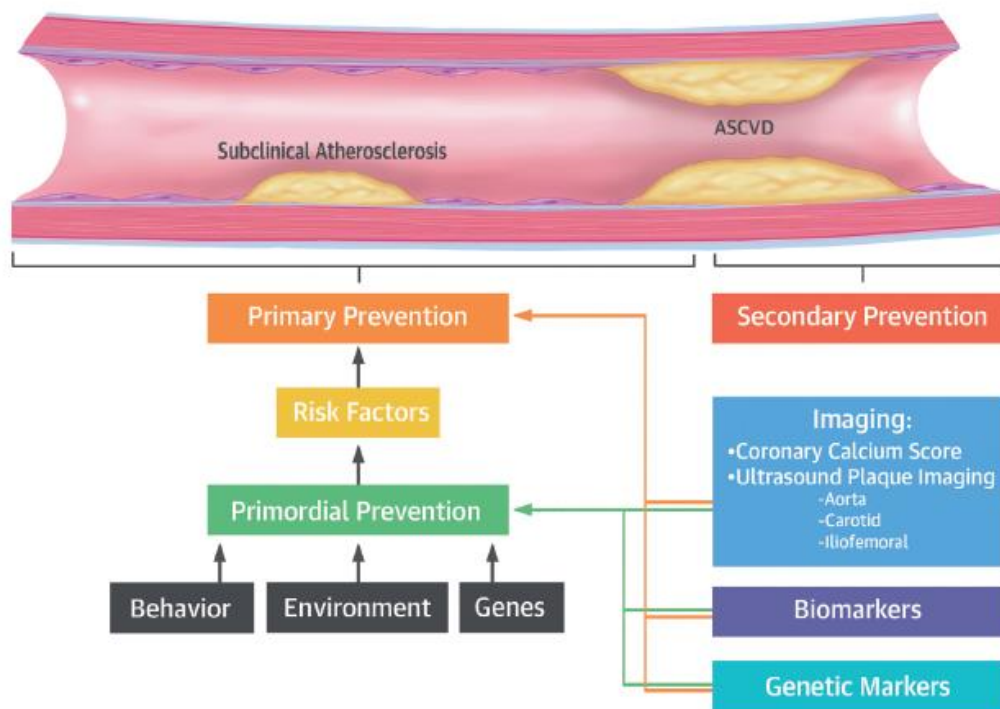


Figura 3. Propuesta de algoritmo para la prevención de aterosclerosis subclínica con incorporación de pruebas de imagen no invasivas. Imagen obtenida de Nambi *et al*¹³¹

De entre las técnicas utilizadas para la detección de la aterosclerosis subclínica la ecografía es la más empleada por ser una técnica ampliamente accesible, de bajo coste, no invasiva y no ionizante.

1.6.2.1 Ecografía: el grosor íntima media.

El grosor íntima-media de las arterias carótidas (cIMT siglas del inglés “carotid intima media thickness”) ha sido ampliamente estudiado y

utilizado, como un biomarcador de aterosclerosis subclínica¹³², pero en la actualidad se acepta que cIMT es un predictor débil de riesgo vascular y que en la mayoría de los casos no guarda relación con la aterosclerosis ni incrementa de forma significativa la capacidad predictiva que proporciona el simple análisis de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales¹¹. De hecho, el cIMT ha sido retirado de las recomendaciones de las guías del American College of Cardiology/American Heart Association¹⁰, debido fundamentalmente a recientes metaanálisis en los cuales se cuestionó su utilidad para predecir eventos cardiovasculares^{133,134}. Con respecto a las guías Europeas de 2016 reconocen como métodos de imagen recomendados para la estimación del riesgo CV el score de calcio de las arterias coronarias medido mediante TAC (*recomendación Clase IIb, Nivel de evidencia B*) y la detección ecográfica de placa de ateroma (*recomendación Clase IIb, Nivel de evidencia B*), mientras que no recomiendan el uso del cIMT para estratificación de riesgo cardiovascular (*recomendación Clase III, Nivel de evidencia A*)¹²⁴.

Se ha señalado la existencia de un error de concepto con respecto a la interpretación del cIMT. Esta confusión surge de las diferentes formas que existen de medirlo. Por un lado, se puede medir el cIMT en una localización de la arteria carótida donde no hay placa de ateroma y, por otro lado, el cIMT puede ser medido en el seno de una placa de ateroma. Estas diferencias son muy relevantes ya que hoy día se sabe que el cIMT en una localización donde no hay placa de ateroma, no tiene relación con la aterosclerosis. Se trata de un fenotipo biológicamente distinto que representa principalmente una hipertrofia de la capa media debido a la hipertensión arterial¹³⁵. Hay que tener en cuenta que la mayoría de estudios que utilizan el cIMT, lo hacen de forma indistinta en individuos con y sin

placa de ateroma, lo que ha hecho que se perpetúe el error de concepto en la interpretación del cIMT.¹³⁵

En 2011 Inaba *et al.*¹³⁶ realizó un metaanálisis con el objetivo de comparar la capacidad de predecir eventos coronarios que presenta el estudio ecográfico de la presencia de placa de ateroma con respecto a la medición del cIMT. Este metaanálisis es importante porque los autores tienen en cuenta las distintas formas de medir el cIMT que se han mencionado previamente, concluyendo que el cIMT medido en el contexto de una placa de ateroma predice mejor los eventos cardiovasculares que el cIMT medido donde no hay placa de ateroma. Siendo, en este estudio, la medida de placa de ateroma carotídea mejor predictor de eventos cardiovasculares que cualquier fenotipo de cIMT. En este estudio los autores encontraron que en un 77% de los estudios incluidos en el metaanálisis no se describía con claridad la forma en la que medían el cIMT.

Por todo lo anterior expuesto hay que asumir que, a día de hoy, el cIMT no aporta datos fiables como predictor subclínico de riesgo cardiovascular y por lo tanto no se recomienda su uso para la estratificación de riesgo.

1.6.2.2 Ecografía: estudio de placas de ateroma.

En el contexto de la detección de aterosclerosis subclínica, la ecografía también puede utilizarse para detección de la presencia de placas de aterosclerosis, la cual ha demostrado relación con el riesgo CV individual en la predicción de eventos coronarios y cerebrovasculares, superando la capacidad del cIMT^{129,137-141}.

En las guías Europeas de 2016¹²⁴ se recomienda la detección de placa por ecografía como un método adecuado para estratificación de riesgo cardiovascular (*recomendación Clase IIb, Nivel de evidencia B*), de hecho, en estas guías la detección de placa clasifica directamente a un paciente como “muy alto riesgo cardiovascular”. En estas guías, todo aquel paciente con “muy alto riesgo” cardiovascular y un LDL (low-density lipoprotein) colesterol mayor o igual a 70 mg/dL tienen indicación de tratamiento farmacológico mientras que aquellos con un LDL colesterol menor de 70mg/dL se debe considerar instaurar tratamiento farmacológico¹²⁴.

- *Detección ecográfica de placa de ateroma a nivel **carotideo**:*

Clásicamente el territorio más estudiado, y utilizado, para el estudio ecográfico de la detección de placas de ateroma, en el contexto de la estratificación de riesgo CV, ha sido el carotideo.

A la presencia de placas carotideas se le ha atribuido un valor predictivo de eventos cardiovasculares, con un índice de reclasificación neta significativo de 7.3% en el estudio Framingham Offspring¹⁴², y de hasta un 17.7% en sujetos de riesgo CV intermedio en el estudio ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities)⁸

Por todo lo anterior ha sido ampliamente utilizado y recomendado en las últimas guías Europeas de prevención CV¹²⁴.

- *Detección ecográfica de placa de ateroma a nivel **femoral**:*

Recientemente ha surgido un interés creciente en el estudio del valor potencial de la presencia de placas de aterosclerosis en territorios

arteriales distintos al carotideo para mejorar la capacidad predictiva de los factores de riesgo tradicionales.

En diversos estudios se ha podido comprobar cómo el territorio femoral es el más sensible para la detección de aterosclerosis subclínica en la población general (Figura3). Además se ha señalado que la presencia de placas de ateroma a nivel femoral tiene una mayor asociación con el calcio coronario medido mediante TAC que la presencia de placas a nivel carotídeo¹⁸.

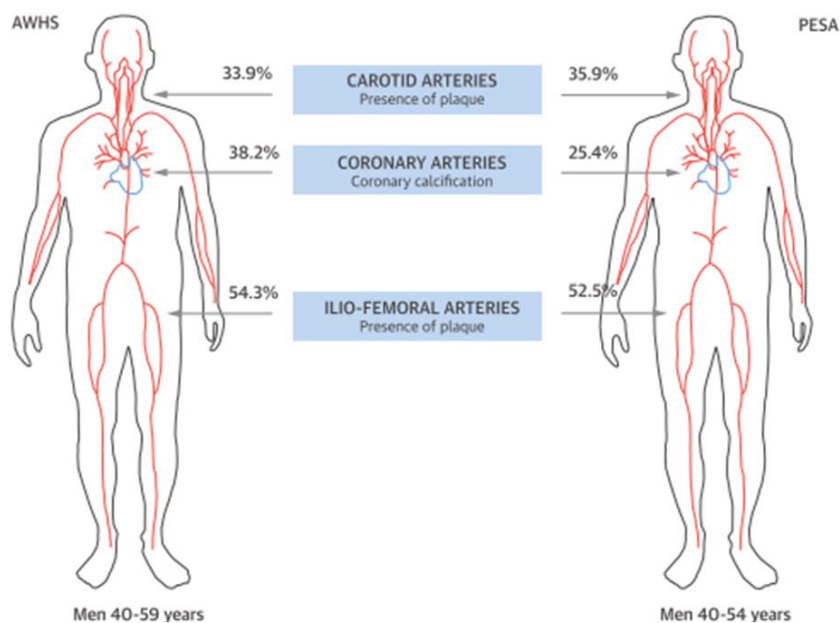


Figura 4. Prevalencia de aterosclerosis subclínica por territorios vasculares en sujetos masculinos de mediana edad de los estudios AWHS (Aragon Workers' Health Study) y PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis). Imagen obtenida de Laclaustra *et al*¹⁸.

Estudios en autopsias han mostrado que la presencia de placas de ateroma en el territorio femoral presentan una asociación mucho más fuerte con la presencia de muertes coronarias y placas coronarias que su presencia en el territorio carotídeo^{16, 17}.

De todo lo anterior se concluye que los pacientes con enfermedad arterial periférica presentan aterosclerosis extensa y concomitante en otros territorios, teniendo un riesgo elevado de eventos coronarios^{143,144}, siendo este riesgo mayor que el de eventos isquémicos agudos de miembro inferior¹⁴⁴.

Por lo tanto podemos concluir que la presencia de aterosclerosis a nivel femoral y de extremidades inferiores es un indicador de aterosclerosis generalizado y que la detección temprana de placas de ateroma femoral tienen un fuerte potencial como marcador de riesgo de enfermedad coronaria¹⁴².

1.7 Situación actual de la detección de aterosclerosis subclínica en la psoriasis y justificación del proyecto.

En los últimos años, el conocimiento de la relación entre psoriasis y el desarrollo precoz de aterosclerosis, que conlleva un incremento de ECV y de muertes por infarto de miocardio a edades más jóvenes que la población general^{4,6}, ha estimulado un creciente interés por encontrar un método que permita identificar la aterosclerosis subclínica en pacientes con psoriasis.

La ecografía arterial, por su accesibilidad, mínimo coste económico y ausencia de radiación, ha ocupado una posición privilegiada, y se acepta que sería la tecnología ideal para la evaluación y re-estratificación del riesgo CV en los pacientes con psoriasis.

En la psoriasis, la mayoría de los estudios realizados mediante ecografía con los fines descritos han evaluado la aterosclerosis subclínica en las arterias carótidas mediante la medición del cIMT⁹ o bien identificando la presencia de placas de ateroma, que han aportado resultados contradictorios^{13,14,15}.

Hasta la fecha, **no existe ningún estudio que haya evaluado la utilidad de la ecografía arterial femoral para la detección de aterosclerosis subclínica en los pacientes con psoriasis.**

Debido a la necesidad de disponer de una herramienta capaz de estratificar de forma adecuada el riesgo CV de los pacientes con psoriasis y teniendo en cuenta el papel que juega la ecografía arterial en dicha estratificación, es prioritario la realización de un estudio que evalúe la utilidad de la ecografía arterial femoral en pacientes con psoriasis, *siendo el objetivo principal de la presente tesis doctoral.*

Además, se ha propuesto que, en los pacientes con psoriasis, la resistencia a la insulina podría ser un precursor de aterosclerosis, **no obstante, no existen estudios que hayan evaluado la relación entre la aterosclerosis y resistencia a insulina en pacientes con psoriasis, siendo éste un objetivo secundario de la presente tesis doctoral.**

2. HIPÓTESIS

- **Hipótesis:**

- 1) La detección ecográfica de placas de ateroma, para la detección de aterosclerosis subclínica en pacientes con psoriasis, podría ser más útil en el territorio arterial femoral que en el carotídeo.
- 2) La resistencia a la insulina podría estar relacionada con la presencia de aterosclerosis subclínica en los pacientes con psoriasis.
- 3) El sistema de estratificación SCORE podría infraestimar el riesgo cardiovascular de los pacientes con psoriasis con respecto a la ecografía arterial femoral.
- 4) Los pacientes con psoriasis presentan un aumento de aterosclerosis subclínica con respecto a la población general, de forma independiente a los factores de riesgo cardiovasculares.

3. OBJETIVOS

- **Objetivo principal:**

- Conocer la utilidad de la ecografía arterial femoral para la detección de aterosclerosis subclínica en pacientes con psoriasis. comparándola con la ecografía del territorio carotídeo.

- **Objetivos Secundarios:**

- Determinar si existe relación entre la aterosclerosis subclínica y la resistencia a la insulina en pacientes con psoriasis.
- Comparar la capacidad de estratificación de riesgo CV de la ecografía arterial femoral con respecto al sistema SCORE en pacientes con psoriasis.
- Determinar la prevalencia de aterosclerosis subclínica de los pacientes con psoriasis con respecto a la población general.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio:

4.1.1 Tipo de estudio:

Para llevar a cabo los objetivos planteados en este trabajo, y descritos anteriormente, se diseñó un estudio transversal de casos y controles sobre una muestra de pacientes con psoriasis que acuden a las consultas de dermatología del servicio de Dermatología del Complejo Hospitalario de Toledo y otra muestra de población sana como grupo control.

4.1.2 Ámbito de estudio:

El estudio se llevó a cabo sobre sujetos de la población de Toledo y el área asistencial del Complejo Hospitalario de Toledo.

4.1.3 Sujetos de estudio:

En el estudio participaron un total de 140 sujetos: 70 pacientes con psoriasis y 70 controles sanos, apareados 1:1 para sexo, edad e índice de masa corporal.

- **Casos:**

El estudio se realizó en pacientes con psoriasis, y se recogieron de forma consecutiva de entre los que acudían a consultas de dermatología teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Sujetos de ambos sexos.
- Edad superior a 18 años.

- Diagnóstico clínico de psoriasis en placas moderada-grave (psoriasis area and severity index (PASI) and body surface area (BSA) > 10) realizado por un dermatólogo.

Se excluyeron del estudio todos aquellos sujetos que presentaron al menos una de las características que figuran en los criterios de exclusión (Tabla 1)

Criterios de exclusión casos
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento sistémico (convencional o biológico) para la psoriasis en los últimos 3 meses. • Diabetes mellitus. • Enfermedad renal crónica. • Enfermedad hepática crónica. • Enfermedades neoplásicas. • Enfermedades inflamatorias crónicas o artritis (incluida artritis psoriásica). • Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. • Menores de 18 años. • Embarazo.

Tabla 1. Criterios de exclusión casos.

- **Controles:**

Los controles se recogieron de forma consecutiva de entre los acompañantes de pacientes que acudieron a consultas de dermatología, sujetos con enfermedades dermatológicas no inflamatorias (nevus, queratosis seborreicas, verrugas...) y personal hospitalario, teniendo en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Sujetos de ambos sexos.
- Edad superior a 18 años.

Los controles fueron apareados para edad, sexo e IMC con los casos del estudio.

Se excluyeron del estudio todos aquellos sujetos que presentaron al menos una de las características que figuran en los criterios de exclusión (Tabla 2)

Criterios de exclusión casos
<ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis. • Familiar de primer grado diagnosticado de psoriasis. • Diabetes mellitus. • Enfermedad renal crónica. • Enfermedad hepática crónica. • Enfermedades neoplásicas. • Enfermedades inflamatorias crónicas o artritis. • Antecedentes personales de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. • Menores de 18 años. • Embarazo.

Tabla 2. Criterios de exclusión controles.

4.1.4 Variables del estudio:

En ambas muestras de población se recogieron las siguientes variables del estudio:

Variable principal:

Conforme a los objetivos del proyecto, la variable principal viene determinada por la presencia de aterosclerosis subclínica en los distintos territorios femoral y carotídeo, tal y como se indica en el apartado “metodología de determinación de variables”.

Variables secundarias:

- Variables descriptivas:
 - Edad (años).
 - Sexo (hombre / mujer).
 - Peso (kg).
 - Altura (metros).
 - Índice de masa corporal (kg/m²).
 - Perímetro abdominal (cm).
 - Presión arterial (mm Hg).
 - Fumador (%).
 - Hipertensión (%).
 - Dislipemia (%).
 - Sedentarismo (%).
 - Índice SCORE (%)
 - Duración de la psoriasis (años)
 - Gravedad de la psoriasis (índice PASI)

- Variables analíticas:
 - Colesterol total (mg/dl).
 - Colesterol HDL (mg/dl).
 - Colesterol LDL (mg/dl).
 - Triglicéridos (mg/dl).

- Proteína C reactiva (PCR) (mg/dl)
- Velocidad de sedimentación globular (VSG) (mm/h)
- Glucosa (mg/dl).
- Insulina basal (μ UI/ml)
- Resistencia a la insulina (índice HOMA)
- 25-hidroxivitamina D (ng/ml).
- Alanina aminotransferasa: ALT (U/l).
- Aspartato aminotransferasa: AST (U/l).
- Gamma-glutamil transferasa: GGT (U/l).
- Fosfatasa alcalina (U/l).

4.2 Metodología de determinación de variables:

4.2.1 Determinación de variables clínicas, antropométricas y de laboratorio:

A todos los sujetos pertenecientes al estudio se les realizó una historia clínica concreta recogiendo información sobre el hábito tabáquico, sedentarismo (< 30 minutos/día de actividad física), medicación actual y pasada, hábitos de vida y antecedentes patológicos. Además, a los pacientes con psoriasis se les interrogó sobre la duración de la enfermedad. Todas las variables fueron recogidas por un solo investigador.

Los sujetos fueron pesados y medidos, descalzos y con ropa ligera, en la misma sala donde se realizó la prueba de ecografía. El **IMC** se calculó tras dividir el peso en kilogramos entre la altura en metros al cuadrado. El perímetro abdominal se midió, con una cinta métrica, en el punto medio entre la última costilla y la cresta iliaca, al final de una inspiración normal.

La presión arterial se obtuvo como la media de tres medidas consecutivas utilizando un esfigmomanómetro oscilométrico automático (OMRON M10-IT, OMRON Healthcare Co. Ltd. Kyoto, Japon). Las medidas se tomaron con el paciente sentado con cinco minutos de descanso entre medidas.

Las determinaciones analíticas se realizaron transcurridas al menos 8 horas de ayuno. A los sujetos se les realizó un análisis de sangre que incluyó hemograma general, perfil lipídico: colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos; niveles séricos de: PCR, VSG, 25-hidroxivitamina D, insulina, glucosa, ALT, AST, GGT y fosfatasa alcalina.

La resistencia a la insulina se calculó de acuerdo al método HOMA-IR (homeostasis model assessment method)¹⁴⁵, según la siguiente fórmula: $\text{HOMA-IR} = \text{insulina en ayunas (mU/L)} \times \text{glucosa en ayunas (mmol/L)} / 22.5$. La presencia de resistencia a la insulina se definió como el cuartil más alto de HOMA-IR en el grupo control (HOMA-IR > 2.5), tal y como ha sido previamente descrito¹⁴⁶, el cual coincide con el valor utilizado en el artículo original del HOMA-IR¹⁴⁵.

Definición de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales:

- *Dislipemia* se definió como un colesterol total ≥ 240 mg/dl, un colesterol-LDL ≥ 160 mg/dl, un colesterol-HDL < 40 mg/dl, o la ingesta de medicación hipolipemiente¹⁴⁷.
- *Diabetes* se definió como una glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl o el uso de fármacos antidiabéticos¹⁴⁸.

- *Tabaquismo* se definió como el actual consumo de tabaco o un consumo acumulado en vida de más de 100 cigarros.
- *Hipertensión arterial* se definió como una presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg, una presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg, o el uso de medicación antihipertensiva¹⁴⁸.

4.2.2 Determinación de gravedad de psoriasis:

El investigador realizó la evaluación del **Índice de severidad y extensión de la psoriasis (PASI)**.

Se obtuvo una puntuación PASI según lo indicado en la Tabla 3. La cabeza, el tronco y las extremidades superiores e inferiores se evaluaron por separado con respecto al eritema, engrosamiento (elevación de la placa, induración) y descamación. Al grado medio de intensidad de cada signo en cada una de las cuatro regiones corporales se le asignó una puntuación de 0-4. El área cubierta por lesiones en cada región corporal se calcula como el porcentaje del área total de esa región corporal en concreto. A continuación, se incluye información práctica para la evaluación:

1. El cuello se evalúa como parte de la cabeza.
2. Las axilas y las ingles se evalúan como parte del tronco.
3. Las nalgas se evalúan como parte de las extremidades inferiores.
4. Al puntuar la intensidad del eritema no se deberán eliminar las escamas.

La puntuación PASI se calcula mediante la fórmula siguiente:

$$\text{PASI} = 0.1(\text{EC}+\text{IC}+\text{DC}) \text{ AC} + 0.2(\text{ES}+\text{IS}+\text{DS}) \text{ AS} + 0.3(\text{ET}+\text{IT}+\text{DT}) \text{ AT} + 0.4(\text{EI}+\text{II}+\text{DI}) \text{ AI}$$

El significado de las letras se indica en la Tabla 3.

Las puntuaciones PASI pueden oscilar de un valor inferior 0, correspondiente a ausencia de signos de psoriasis, a un valor máximo teórico de 72.0.

Región corporal	Eritema (E)	Engrosamiento (elevación de la placa, induración, I)	Descamación (D)	Puntuación del área (basada en el % de área verdadera, A)*
Cabeza (C)†	0=ninguno 1=leve 2=moderado 3=severo 4=muy severo	0=ninguno 1=leve 2=moderado 3=severo 4=muy severo	0=ninguno 1=leve 2=moderado 3=severo 4=muy severo	0=ninguna afectación 1=>0-<10% 2=10-<30% 3=30-<50% 4=50-<70% 5=70-<90% 6=90-100%
Tronco (T)‡	0=ninguno 1=leve 2=moderado 3=severo 4=muy severo	0=ninguno 1=leve 2=moderado 3=severo 4=muy severo	0=ninguno 1=leve 2=moderado 3=severo 4=muy severo	0=ninguna afectación 1=>0-<10% 2=10-<30% 3=30-<50% 4=50-<70% 5=70-<90% 6=90-100%
Extremidades superiores (S)	0=ninguno 1=leve 2=moderado 3=severo 4=muy severo	0=ninguno 1=leve 2=moderado 3=severo 4=muy severo	0=ninguno 1=leve 2=moderado 3=severo 4=muy severo	0=ninguna afectación 1=>0-<10% 2=10-<30% 3=30-<50% 4=50-<70% 5=70-<90% 6=90-100%
Extremidades inferiores (I)§	0=ninguno 1=leve 2=moderado 3=severo 4=muy severo	0=ninguno 1=leve 2=moderado 3=severo 4=muy severo	0=ninguno 1=leve 2=moderado 3=severo 4=muy severo	0=ninguna afectación 1=>0-<10% 2=10-<30% 3=30-<50% 4=50-<70% 5=70-<90% 6=90-100%

Tabla 3. Sistema de puntuación PASI.

* El porcentaje (no puntuación) de la región corporal (no el cuerpo completo) afectado se incluirá en el CRDe

† El cuello se evalúa como parte de la región corporal de la cabeza (C).

‡ Las axilas y las ingles se evalúan como parte de la región corporal del tronco (T).

§Las nalgas se evalúan como parte de la región corporal de las extremidades inferiores (I).

Además del PASI, se utilizó el **Body Surface Area (BSA)**, para medir la superficie afectada por las lesiones de psoriasis, se utiliza la palma de la mano del paciente (incluyendo los dedos). Una palma del paciente equivale al 1% de la superficie corporal del mismo.

Se consideró **psoriasis moderada a grave** aquellos pacientes con una puntuación **PASI \geq 10 y/o BSA \geq 10 %**.

4.2.3 Determinación de variables ecográficas:

Todos los estudios ecográficos se realizaron en el mismo equipo ecográfico modelo MyLab 25 Gold de Esaote, sonda Esaote CA541 convex probe, por un mismo radiólogo experimentado. Todas las herramientas de configuración ecográfica, incluyendo ganancia, profundidad, y compensación ganancia-tiempo se ajustaron para cada estudio. A todos los participantes del estudio se les realizó el mismo estudio ecográfico según protocolos previamente descritos^{149,150}:

- **Estudio ecográfico de las arterias carótidas:**

El estudio se realizó en ambas arterias carótidas en los planos longitudinal y transversal, desde la fosa supraclavicular al ángulo submandibular, incluyendo la arteria carótida común, el bulbo carotídeo y el origen de las arterias carótidas internas y externas.

- **Estudio ecográfico de las arterias femorales.**

El estudio se realizó en ambas arterias femorales, en los planos longitudinal y transversal, evaluando un segmento de 20mm

proximal a la bifurcación que origina las arterias femorales superficiales y profundas.

- **Definición de placa de ateroma:**

Se definió placa de ateroma como una estructura focal que protuye al menos 0.5mm en la luz arterial o que presenta un grosor \geq 50% del IMT adyacente¹⁴².

- **Definición de aterosclerosis subclínica:**

Se definió aterosclerosis subclínica como la presencia de placa de ateroma a nivel femoral y/o carotídeo.

4.2.4 Determinación del SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation):

A todos los participantes del estudio se les realizó una estimación de riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular a diez años según el sistema SCORE calibrado para la población española, obtenido a través de la web www.heartscore.org, según las recomendaciones de las guías europeas de prevención cardiovascular¹²⁴.

Este modelo estima el riesgo de muerte CV a 10 años según la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, el colesterol y el tabaquismo actual, basado en 12 estudios de cohortes europeas con 205.178 individuos (43% mujeres) de 24 a 75 años.

El sistema SCORE calibrado para la población española considera riesgo bajo un SCORE menor o igual a 1%, riesgo moderado un SCORE por encima de

1% y menor de 5%, riesgo alto un SCORE mayor o igual a 5% y menor a 10% y riesgo muy alto un SCORE mayor o igual a 10%.

Además de lo anterior, las guías europeas de prevención cardiovascular especifican que la presencia de placa de ateroma por ecografía, reclasifica el riesgo del paciente a muy alto riesgo cardiovascular¹²⁴.

En la presente tesis doctoral se calculó el sistema SCORE de los participantes, así como las diferentes reclasificaciones en función de la realización de ecografía femoral y/o carotídea.

4.3. Análisis estadístico:

Tras la recogida de datos, se procedió al análisis estadístico el cual se llevó a cabo mediante el programa informático SPSS base 15.0 (SPSS, Chicago, IL USA). Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las características basales, demográficas y clínicas en los pacientes con psoriasis y en el grupo control. El test de Kolmogorov-Smirnoff se utilizó para comprobar la normalidad de las variables. Se estableció un nivel de significación estándar de $p < 0.05$.

- ***Análisis descriptivo:***

Las variables cualitativas se describieron mediante el uso de frecuencias absolutas y porcentajes, y para las cuantitativas valores medios y desviaciones estándar (DE).

- ***Análisis bivalente:***

Cuando las variables eran normales se utilizó el test de la t de student para comparar variables cualitativas-cuantitativas. En el caso de variables con más de dos categorías se compararon sus medias con

el análisis de la varianza (ANOVA). Si las variables eran cualitativas entonces se usó el test de chi-cuadrada de Pearson o el test de Fisher si el 25% de los valores esperados eran menores de 5. Para analizar la relación entre dos variables cuantitativas se utilizó la correlación de Pearson. En el caso de variables que no siguen una distribución normal, se utilizó el test U de Mann-Whitney siempre que la variable cualitativa tuviera dos niveles. Con más de dos categorías, se contrastó con el test de Kruskal-Wallis. Para los estudios de correlación en este caso se utilizó el test de Spearman.

- ***Análisis multivariante:***

Se realizó un análisis de regresión logística binaria para establecer los factores determinantes de aterosclerosis subclínica introduciendo las siguientes variables en el modelo: sexo, edad, perímetro abdominal, IMC, HOMA-IR, hipertensión, dislipemia, tabaquismo, duración de enfermedad, PASI, BSA, VSG, PCR, triglicéridos y colesterol LDL y HDL. Se realizó, además, análisis de regresión logística binaria para establecer factores determinantes de resistencia a la insulina, introduciendo las mismas variables que en el modelo anterior salvo el índice HOMA-IR. Para los análisis anteriores se obtuvieron una estimación ajustada OR y sus intervalos de confianza del 95%.

4.4. Aspectos éticos y legales:

Este estudio ha sido aprobado por la Comisión de Investigación, así como el Comité de Ética e Investigación Clínica del Complejo Hospitalario de Toledo.

A todos los sujetos del estudio, se les informó de los objetivos del mismo y se recogió por escrito su consentimiento.

5. RESULTADOS

5.1 Características basales de pacientes con psoriasis y controles:

Tras completar el periodo de reclutamiento, aceptaron participar un total de 140 sujetos, 70 pacientes con psoriasis y 70 controles sanos, apareados 1:1 por sexo, edad e IMC, cumpliendo todos ellos con los criterios de inclusión descritos.

5.1.1 Características clínicas y antropométricas:

En la tabla 4 se expresan las características clínicas y antropométricas de los sujetos incluidos en el estudio. Se muestra un predominio masculino, no habiendo diferencias en el número de hombres y mujeres entre ambos grupos de estudio. La edad media de los pacientes con psoriasis fue de 45.2 ± 11.68 , similar a la de los controles sanos (43.95 ± 11.09). No hubo tampoco diferencias significativas en el IMC entre ambos grupos de estudio, siendo de 29.84 ± 5.27 para los pacientes con psoriasis, y de 28.25 ± 4.61 en el grupo control.

Con respecto al resto de factores de riesgo cardiovasculares (hipertensión, tabaquismo, dislipemia y sedentarismo), no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

En relación a las características propias de los pacientes con psoriasis cabe destacar que presentaron una duración media de la enfermedad de 17.38 ± 11.60 años, un PASI medio de 12.40 ± 4.19 y un BSA medio de 15.13 ± 8.73 .

	Psoriasis n=70	Controles n=70	P<
Sexo (m/f)	49/21	49/21	NS
Edad (años)	45.20±11.68	43.95±11.09	NS
IMC (Kg/m ²)	29.84±5.27	28.25±4.61	NS
Perímetro abdominal (cm)	102.11±13.32	98.92±13.91	NS
Presión arterial sistólica (mm Hg)	131.02±14.54	129.38±12.72	NS
Presión arterial diastólica (mm Hg)	82.62±9.12	79.70±7.80	NS
Sedentarismo (%)	12.50	16.07	NS
Fumadores (%)	35.71	22.85	NS
Hipertensión (%)	25.71	17.14	NS
Dislipemia (%)	24.28	22.85	NS
Duración de la psoriasis (años)	17.38±11.60	-	-
PASI	12.40±4.19	-	-
BSA	15.13±8.73	-	-

Tabla 4. Características clínicas y antropométricas de 70 pacientes con psoriasis y 70 controles sano.

PASI, Psoriasis Area and Severity Index; BSA, body surface area; NS, no significativo; Datos expresados en media ± desviación estandar.

5.1.2 Características analíticas:

En la tabla 5 se expresan las características analíticas de ambos grupos. Se observó un aumento significativo de HOMA-IR ($p<0.01$), triglicéridos séricos ($p<0.008$) y PCR ($p<0.01$) en los pacientes con psoriasis con respecto a los controles sanos. Además, los pacientes con psoriasis tuvieron niveles significativamente menores de HDL colesterol ($p<0.05$) que los controles.

	Psoriasis n=70	Controles n=70	P<
Glucosa (mg/dl)	99.08±15.97	94.92±8.98	NS
Colesterol (mg/dl)	190.56±32.24	193.63±37.80	NS
LDL (mg/dl)	111.94±28.48	116.43±34.16	NS
HDL (mg/dl)	50.42±13.68	56.21±14.72	0.05
Triglicéridos (mg/dl)	144.10±90.16	103.06±51.47	0.008
25-OHD (ng/mL)	20.40±9.18	20.31±8.06	NS
PCR (mg/dl)	4.31±4.74	2.26±2.63	0.01
VSG (mm/h)	6.72±6.97	5.67±5.02	NS
HOMA IR	4.62±3.57	2.67±2.11	0.01

Tabla 5. Características bioquímicas de 70 pacientes con psoriasis y 70 controles sanos.

OHD, hidroxivitamina D; PCR, proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; NS, no significativo; Datos expresados en media ± desviación estandar.

5.2 Ecografía arterial femoral y carotídea como medida de aterosclerosis subclínica:

En la figura 2 se muestra la prevalencia de aterosclerosis subclínica (definida como presencia de placa femoral y/o carotídea). El 50% de los pacientes con psoriasis presentó aterosclerosis subclínica frente al 19.64% de los controles sanos, dichas diferencias fueron significativas ($p < 0.003$).

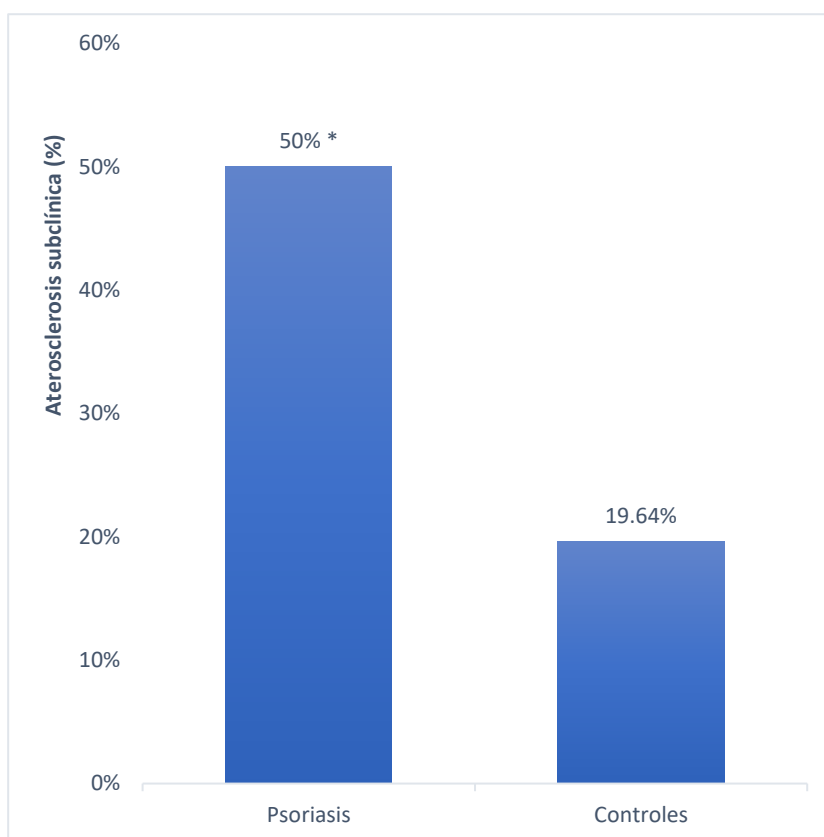


Figura 5. Porcentaje de aterosclerosis subclínica en pacientes con psoriasis y en controles sanos. (*: $p < 0.05$)

Además, como se muestra en la figura 3, la prevalencia de placas de ateroma en el territorio femoral fue significativamente mayor en los pacientes con psoriasis (44.64%) que en el grupo control (16.07%) ($p < 0.005$). No se encontraron diferencias con respecto a la prevalencia de placas de ateroma a nivel carotídeo entre los pacientes con psoriasis (21.42%) y el grupo control (12.05%) ($p < 0.3$).

La presencia de placas de ateroma a nivel femoral (44.64%) fue significativamente superior que la presencia de placas a nivel carotídeo (21.42%) en los pacientes con psoriasis ($p < 0.001$). De los 15 pacientes con psoriasis y presencia de placa de ateroma a nivel carotídeo, 4 de ellos presentaron afectación exclusiva del territorio carotídeo mientras que los 11 restantes tuvieron afectación carotídea y femoral. No hubo diferencias

entre la prevalencia de placas femorales (16.07%) y carotídeas (12.05%) en el grupo control ($p < 0.5$).

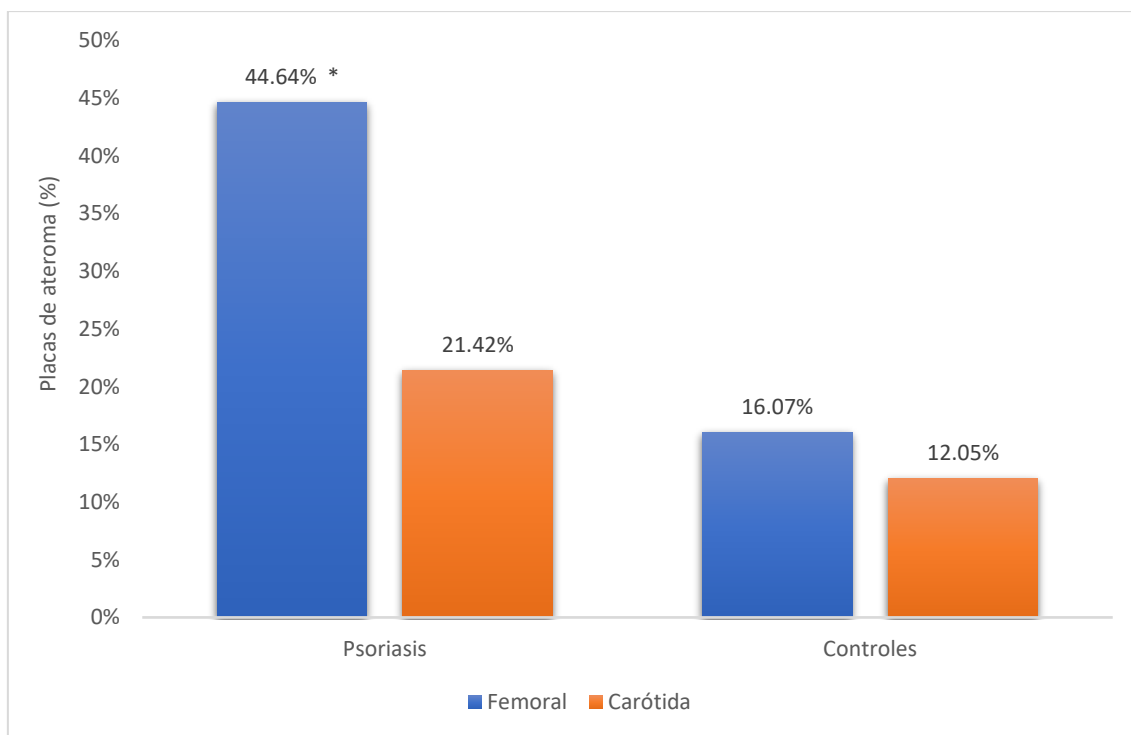


Figura 6. Prevalencia de aterosclerosis subclínica en el territorio femoral y carotídeo en ambos grupos de estudio. (*: $p < 0.05$)

5.3 Diferencias entre pacientes con y sin aterosclerosis:

En la tabla 6 se analizan las diferencias antropométricas, clínicas y analíticas de los pacientes con psoriasis en función de la presencia de aterosclerosis subclínica.

Los pacientes con psoriasis y aterosclerosis subclínica presentaron mayor edad ($p < 0.001$), IMC ($p < 0.004$), perímetro abdominal ($p < 0.001$) e hipertensión ($p < 0.005$) que los pacientes con psoriasis sin aterosclerosis subclínica. También estaban caracterizados por tener niveles séricos más elevados de PCR ($p < 0.04$) y HOMA-IR ($p < 0.004$).

	Psoriasis con aterosclerosis subclínica n=35	Psoriasis sin aterosclerosis subclínica n=35	P<
Sexo (m/f)	24/11	24/11	NS
Edad (años)	50.69±10.29	38.52±9.70	0.001
IMC (Kg/m ²)	32.31±4.92	27.80±5.55	0.004
Perímetro abdominal (cm)	107.92±11.70	96.60±12.68	0.001
Sedentarismo (%)	15.38	12	NS
Fumadores (%)	30.76	44	NS
Hipertensión (%)	42.30	8	0.005
Dislipemia (%)	26.92	24	NS
Duración de la psoriasis (años)	18.27±10.98	14.96±9.74	NS
PASI	12.02±3.90	12.49±4.74	NS
BSA	13.85±5.17	15.28±11.29	NS
Colesterol (mg/dl)	194.95±28.99	182.90±35.66	NS
LDL (mg/dl)	115.00±24.28	105.00±31.69	NS
HDL (mg/dl)	46.85±11.07	53.62±13.98	NS
Triglicéridos (mg/dl)	173.60±113.85	120.71±61.50	NS
25-OHD (ng/ml)	17.55±8.03	20.24±6.26	NS
PCR (mg/dl)	5.39±5.31	3.37±4.55	0.04
VSG (mm/h)	8.40±7.84	6.45±6.57	NS
HOMA IR	5.68±4.01	3.57±3.29	0.004

Tabla 6. Características antropométricas, clínicas y bioquímicas de 70 pacientes con psoriasis clasificados en función de la presencia o ausencia de aterosclerosis subclínica.

PASI, Psoriasis Area and Severity Index; BSA, body surface area; OHD, hidroxivitamina D; PCR, proteína C reactiva; VSG, velocidad de sedimentación globular; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; NS, no significativo; Datos expresados en media ± desviación estandar.

5.4 Determinación del SCORE y su reclasificación tras realización de ecografía arterial femoral y carotídea:

En la figura 4 se muestra la estratificación de riesgo de los pacientes con psoriasis tras realizar el sistema SCORE y su reclasificación cuando se utilizan la ecografía en los distintos territorios arteriales.

A los pacientes con psoriasis se les calculó SCORE presentando un 98.03% de los pacientes un riesgo CV bajo o moderado y 1.96% un riesgo alto. No hubo ningún paciente con psoriasis con muy alto riesgo CV tras realizar SCORE.

Al realizar ecografía arterial para detectar placas de ateroma a nivel carotídeo se reclasificó a un 21.42% de los pacientes a muy alto riesgo CV. Tras realizar ecografía femoral, un 44.64% se reclasificó a muy alto riesgo CV. Finalmente, al realizar ecografía femoral y carotídea se reclasificó a un 50% de los pacientes a muy alto riesgo CV. Los resultados con ecografía femoral no fueron significativamente diferentes a los obtenidos con la suma de ecografía femoral más carotídea.

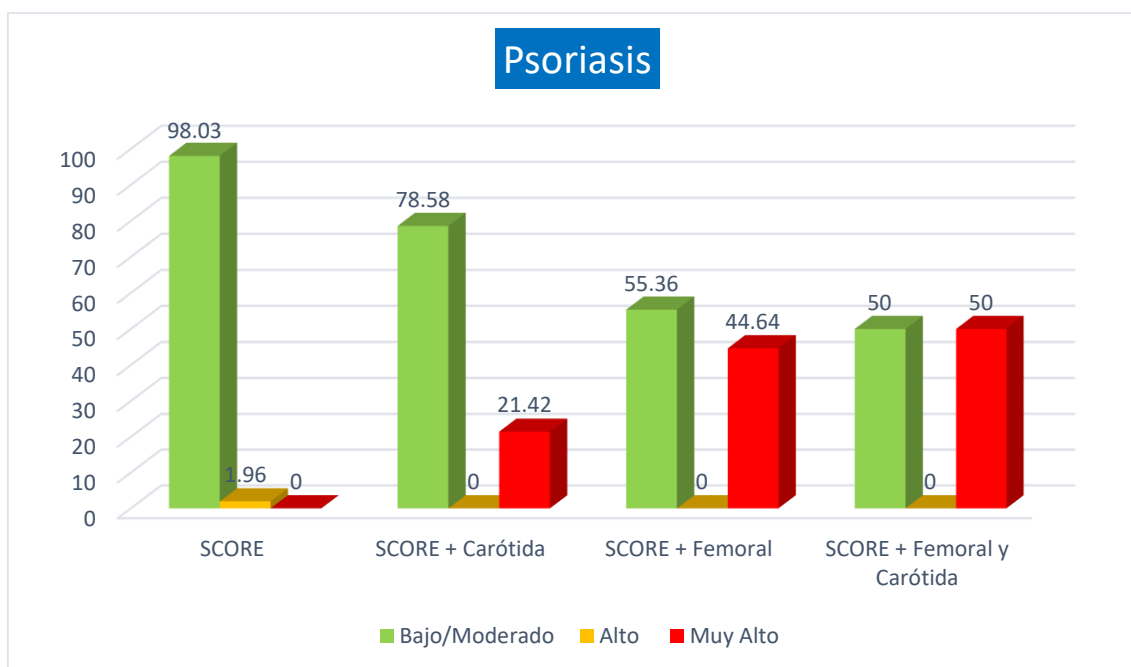


Figura 7. SCORE y su reclasificación con ecografía arterial en los pacientes con psoriasis.

En la figura 5 se muestra la estratificación de riesgo de ECV del grupo control mediante el sistema SCORE y su reclasificación tras la realización de ecografía arterial.

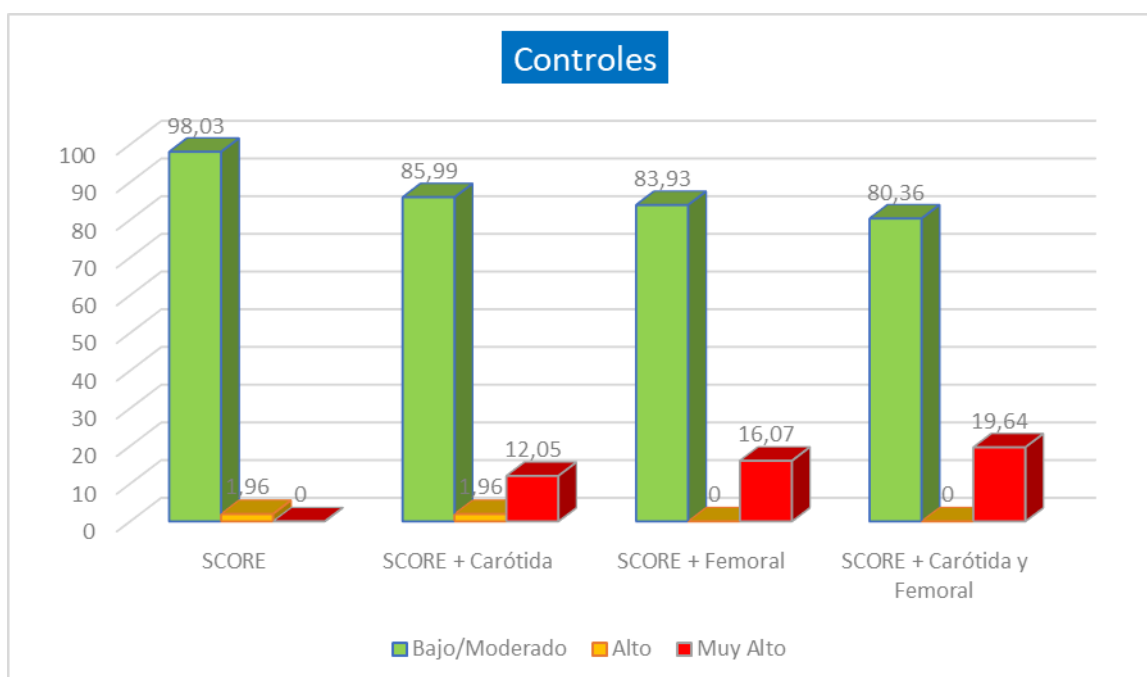


Figura 8. SCORE y su reclasificación con ecografía arterial en el grupo control.

5.5 Estudios de correlación:

- En los pacientes con psoriasis el índice **HOMA-IR** se correlacionó de forma positiva y significativa con la PCR (r: 0.58; $p < 0.0001$), el IMC (r: 0.71; $p < 0.0001$), el perímetro abdominal (r: 0.62; $p < 0.0001$), la edad (r: 0.31; $p < 0.04$), triglicéridos (r: 0.45; $p < 0.003$) y ALT (r: 0.39; $p < 0,01$). Además, el HOMA-IR se correlacionó de forma negativa con el HDL-colesterol (r:0.57; $p < 0.0001$).
- La **PCR** se correlacionó de forma positiva y significativa con el HOMA-IR (r: 0.58; $p < 0.0001$), el IMC (r: 0.51; $p < 0.001$), el perímetro abdominal (r: 0.32; $p < 0.03$), la edad (r: 0.31; $p < 0.04$), y la VSG (r: 0.34; $p < 0.03$) en los pacientes con psoriasis.

5.6 Análisis de regresión logística binaria:

Con el objeto de encontrar las variables independientes que predigan o expliquen de forma global la presencia de aterosclerosis subclínica y resistencia a la insulina en los pacientes con psoriasis, se realizó un análisis de regresión logística binaria (método stepwise) de las variables independientes del estudio, obteniendo los siguientes resultados:

- Variables predictoras de **aterosclerosis subclínica**:
 - Resistencia a la insulina (OR: 7.77; intervalo de confianza (IC) 95%: 1.35-44.81; $p < 0.02$)
 - Edad (OR: 1.14; IC 95%: 1.03-1.25; 222 $p < 0.007$)
- Variables predictoras de **resistencia a insulina**:
 - PCR (OR: 3.29; IC 95%: 1.13-9.56; $p < 0.02$)

6. DISCUSIÓN

6.1 Psoriasis y detección de aterosclerosis subclínica mediante ecografía femoral y carotídea:

Nuestro estudio pone de manifiesto que, en paciente con psoriasis, la prevalencia de presencia de placa de ateroma en territorio arterial femoral es significativamente superior a la del territorio carotídeo, de forma que en nuestros pacientes fue el doble a nivel femoral que en carótidas.

Hasta el momento actual, son pocos los estudios que han evaluado mediante ecografía la presencia de placa de ateroma en la psoriasis, todos ellos dirigidos a evaluar el territorio carotídeo, aportando resultados contradictorios. Así, uno de ellos encuentra un aumento de prevalencia de placas de ateroma carotídeas en pacientes con psoriasis con respecto a controles sanos¹³, mientras que otros dos estudios no hallan diferencias entre casos y controles^{14,15}. Por lo que podemos concluir que, en la actualidad, no existe consenso sobre un adecuado método de cribado de aterosclerosis subclínica en pacientes con psoriasis.

En nuestro estudio, no hubo diferencias significativas de prevalencia de placas de ateroma carotídeas entre pacientes y controles. Estos hallazgos pueden justificar los resultados contradictorios de los diferentes estudios referidos¹³⁻¹⁵, y ponen de manifiesto que la ecografía de arterias carótidas no es adecuada para el cribado de aterosclerosis subclínica en la psoriasis.

Por el contrario, nuestros resultados muestran que el cribado mediante ecografía femoral mejora de forma significativa la identificación de aterosclerosis subclínica en estos pacientes, y al mismo tiempo ponen de manifiesto que en la psoriasis, las placas de ateroma en arteria femoral son significativamente más prevalentes que en los controles sanos apareados por edad, sexo e IMC.

Por lo que hemos podido comprobar este es el primer estudio que evalúa la presencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con psoriasis mediante ecografía arterial femoral, mostrando su superioridad respecto al estudio de arterias carótidas. Estos resultados coinciden con los obtenidos en estudios de cribado de aterosclerosis subclínica en sujetos sanos los cuales muestran que la presencia de placa de ateroma en el territorio femoral se asocia más fuertemente con la presencia de calcio coronario, placa coronaria y muerte por enfermedad coronaria que la presencia de placa en el territorio carotídeo¹⁶⁻¹⁹. Por lo anterior, la detección de aterosclerosis subclínica mediante ecografía femoral se ha propuesto como una estrategia útil para predecir futuros eventos coronarios y una herramienta para estratificar de forma correcta el riesgo de ECV en la población general¹⁸.

Sin embargo, nuestros resultados difieren de estudios previos realizados en pacientes con artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico¹⁵¹⁻¹⁵³, los cuales, además de presentar una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica en comparación con el grupo control, muestran una mayor prevalencia de placas de ateroma en el territorio carotideo con respecto al femoral. No tenemos una explicación definitiva para estos resultados contradictorios, si bien, podría ser posible que las enfermedades mencionadas tengan un impacto variable en diferentes territorios arteriales debido a factores inmunológicos, ambientales y/o genéticos no conocidos actualmente.

6.2 Psoriasis, aterosclerosis y resistencia a insulina:

En la actualidad, los mecanismos por los que la psoriasis se asocia a un proceso de “aterosclerosis acelerada” permanecen sin aclarar. No obstante, en nuestro estudio, los pacientes con psoriasis presentaban mayor prevalencia de resistencia a la insulina que los controles sanos. Estos resultados pueden ser de gran relevancia teniendo en cuenta que en nuestro estudio la diabetes mellitus tipo 2 fue un criterio de exclusión y que los dos grupos de estudio, psoriasis y controles, fueron apareados 1:1 para sexo, edad e IMC. En este sentido, es importante tener en cuenta que la resistencia a la insulina es un conocido factor de riesgo de ECV³¹ y, a su vez, ha sido relacionada con la psoriasis²⁶⁻²⁸. Nuestros resultados muestran que, en los pacientes con psoriasis, la resistencia a la insulina estaría asociada más a la psoriasis, que a otros factores de riesgo de resistencia a la insulina como son el sexo, la edad y el IMC. Además, en nuestro estudio, la resistencia a la insulina, la edad, el IMC, el perímetro abdominal, la hipertensión y los niveles de PCR, fueron mayores en los pacientes con psoriasis que tenían aterosclerosis que en aquellos con psoriasis y sin aterosclerosis. Sin embargo, de todos estos factores, solamente la resistencia a la insulina y la edad fueron factores predictores de aterosclerosis en los análisis de regresión. Estos hallazgos sugieren, que la resistencia a la insulina podría jugar un papel central en el desarrollo de aterosclerosis en estos pacientes, más allá del papel de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. También asumimos que las distintas comorbilidades (obesidad, hipertensión, dislipemia...) o comportamientos no saludables (sedentarismo, tabaquismo...) juegan un papel en el desarrollo de aterosclerosis en estos pacientes, pues en nuestro estudio, aunque no hubo diferencias significativas, entre casos y controles en cuanto

a factores de riesgo cardiovascular tradicionales, aquellos pacientes que presentaban aterosclerosis tenían mayor edad, valores más elevados de perímetro abdominal, IMC, resistencia a la insulina, niveles séricos de PCR, y mayor prevalencia de hipertensión que aquellos pacientes con psoriasis sin aterosclerosis. Lo que sugiere que estos factores juegan un papel en el desarrollo de aterosclerosis en estos pacientes, y destacando entre ellos la resistencia a la insulina en nuestro estudio. No disponemos de una explicación simple que justifique los valores elevados de resistencia a la insulina en nuestros pacientes con psoriasis en comparación con los controles sanos apareados para los principales factores de riesgo de resistencia a la insulina, edad, sexo e IMC. Sin embargo, la psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria sistémica, cuya fisiopatología comparte diversos mecanismos genéticos^{154,155} e inflamatorios^{74,156} con la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2.

En este sentido, en nuestro estudio, los niveles séricos de PCR, de los pacientes con psoriasis, se correlacionaron de forma significativa con los niveles de HOMA-IR, siendo la PCR el único predictor de resistencia a la insulina en los análisis de regresión. Todo lo anterior concuerda con estudios previos que relacionan a la psoriasis con la diabetes mellitus tipo 2²¹⁻²⁵ y explicarían en parte nuestros resultados, sugiriendo un posible papel de la inflamación en el desarrollo de la resistencia a la insulina en la psoriasis.

Por otro lado, en los últimos años ha surgido el concepto de “marcha psoriásica” para proponer un modelo teórico según el cual la inflamación sistémica asociada a la psoriasis provoca enfermedad cardiovascular a través de la resistencia a la insulina^{121,122}. En este sentido, un estudio previo

describió, con métodos ecográficos, un aumento de disfunción endotelial y resistencia a la insulina en pacientes con psoriasis con respecto a controles sanos, apoyando las teorías mencionadas¹²³. Sin embargo, no existe ningún estudio publicado sobre la relación entre aterosclerosis y resistencia a la insulina en psoriasis. **En este sentido nuestro estudio sería el primero en relacionar la resistencia a la insulina con la aterosclerosis en la psoriasis, resultando que la resistencia a la insulina es un factor determinante de aterosclerosis en estos pacientes.**

6.3 SCORE vs ecografía arterial para detección de riesgo CV en pacientes con psoriasis:

Mediante nuestro estudio, hemos observado que el sistema SCORE, aplicado a nuestros pacientes con psoriasis, dio como resultado un riesgo cardiovascular bajo o moderado en la mayoría de pacientes (98.03%), y una minoría tenía riesgo alto (1.96%), además, ningún paciente fue clasificado de muy alto riesgo cardiovascular.

Hemos hallado que, la reclasificación de pacientes a muy alto riesgo, fue el doble mediante ecografía arterial femoral con respecto a ecografía de carótidas. El uso conjunto de ecografía femoral y de carótidas mejoró ligeramente el porcentaje de pacientes reclasificados, pero sin diferencias significativas respecto a la ecografía femoral.

Cabe destacar que, en el grupo control, la reclasificación a muy alto riesgo fue menor en comparación con el grupo de pacientes con psoriasis tras realizar ecografía en los diferentes territorios arteriales.

Por consiguiente, podemos concluir que según nuestros resultados el sistema SCORE infraestima el riesgo cardiovascular de los pacientes con psoriasis. Cabe destacar que el sistema de estratificación SCORE es muy sensible a la edad de los pacientes, habiendo sido validado para personas mayores de 40 años, y hay que resaltar que los pacientes con psoriasis presentan un aumento de prevalencia de infarto de miocardio a edades más jóvenes que la población general⁴. Todo ello, nos lleva a proponer que, en la actualidad, la ecografía femoral, método inocuo y económico, podría ser una herramienta imprescindible para la estratificación de riesgo cardiovascular fiable a cualquier edad en pacientes con psoriasis.

Resultados similares sobre la infraestimación del sistema SCORE han sido publicados con otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide¹⁵⁷, la artritis psoriásica¹⁵⁸ o la hidradenitis supurativa¹⁵⁹, habiéndose utilizado como elemento de reclasificación en todos ellos ecografía carotídea y no femoral, lo que podría explicar, al menos en parte, los menores porcentajes de reclasificación obtenidos en dichos estudios en comparación con el nuestro.

En nuestro estudio los pacientes reclasificados a muy alto riesgo, tuvieron junto a otros factores de riesgo, niveles elevados de PCR y HOMA-IR en comparación con aquellos que no presentaron muy alto riesgo, lo que sugiere un posible papel de la inflamación sistémica en el desarrollo de aterosclerosis en estos pacientes y, por lo tanto, la ausencia de algunos parámetros como el HOMA-IR en este tipo de escalas podrían justificar, al menos en parte, su falta de validez en la psoriasis.

Nuestros resultados son relevantes debido a que la reclasificación a “muy alto riesgo CV” conlleva un cambio en cuanto a objetivos terapéuticos se

refiere, mediante la inclusión de terapia farmacológica, fundamentalmente estatinas. Según las mencionadas guías Europeas de prevención cardiovascular¹²⁴, todo paciente con “muy alto riesgo” cardiovascular y un LDL colesterol mayor o igual a 70 mg/dL tienen indicación de tratamiento farmacológico mientras que aquellos con un LDL colesterol menor de 70mg/dL se debe considerar instaurar tratamiento farmacológico. Teniendo en cuenta que en nuestra muestra no hubo ningún sujeto con LDL colesterol menor de 70mg/dl, un 50% de los pacientes con psoriasis incluidos en nuestro estudio debería seguir tratamiento farmacológico. Además, destacamos que, de entre los pacientes con psoriasis reclasificados a muy alto riesgo cardiovascular, sólo tres de ellos estaban bajo tratamiento hipolipemiente lo que pone de manifiesto la necesidad de una adecuada estratificación de riesgo de ECV en estos pacientes.

Por tanto, podríamos concluir que, según nuestros resultados, la ecografía arterial femoral sería útil para seleccionar a aquellos pacientes candidatos a seguir tratamiento farmacológico dirigido a reducir el riesgo cardiovascular.

6.4 Limitaciones:

La principal limitación de nuestro trabajo es el relativamente pequeño tamaño de muestra, no obstante, permitió clasificar a los pacientes en ambos grupos con un poder estadístico adecuado. Lo anterior hace necesario futuros estudios con mayor número de pacientes que permitan verificar y validar nuestros resultados. Además, no ha sido posible evaluar la historia natural o las consecuencias de la aterosclerosis debido al diseño transversal del estudio.

7. CONCLUSIONES

1. La ecografía arterial femoral para la detección de placa de ateroma mejora el diagnóstico de aterosclerosis subclínica en los pacientes con psoriasis con respecto a la ecografía del territorio carotídeo.
2. La ecografía de arterias carótidas no es suficientemente precisa para la detección de aterosclerosis subclínica en los pacientes con psoriasis.
3. La resistencia a la insulina es un factor determinante de aterosclerosis en los pacientes con psoriasis.
4. Los niveles séricos de PCR constituyen el principal predictor de resistencia a la insulina en estos pacientes.
5. El sistema SCORE infraestima el riesgo cardiovascular de los pacientes con psoriasis.
6. La ecografía arterial femoral permite identificar a los pacientes con psoriasis susceptibles de tratamiento farmacológico para reducir el riesgo cardiovascular.
7. Los pacientes con psoriasis presentan una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica que los controles sanos.

8. PERSPECTIVAS DE FUTURO

La intensa implicación en el proyecto de esta Tesis Doctoral, junto con lo aprendido durante la realización de la misma, han favorecido el desarrollo de un nuevo proyecto de investigación en el que se trata de estudiar el perfil proteómico de aquellos pacientes con psoriasis que presentan riesgo de aterosclerosis subclínica. El objetivo concreto del proyecto consiste en la **identificación de marcadores tempranos de aterosclerosis en los pacientes con psoriasis**, utilizando un abordaje proteómico directo sobre muestras de plasma y su posterior integración mediante herramientas bioinformáticas.

Este proyecto se realiza en colaboración con el Grupo del Laboratorio de Fisiopatología Vascular del Hospital Nacional de Paraplégicos-SESCAM (Toledo), estando dirigido y respaldado por la **Dra. María Eugenia González Barderas**, su experiencia teórica y práctica, su generosidad, su equipo de investigación y el equipamiento de su laboratorio e instituto de investigación.

9. REFERENCIAS

1. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-271. doi:10.1016/S0140-6736(07)61128-3.
2. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):377-390. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.064.
3. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(5):504-509. doi:10.1016/j.ad.2013.12.008.
4. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296(14):1735-1741. doi:10.1001/jama.296.14.1735.
5. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):586-592. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09941.x.
6. Lerman JB, Joshi AA, Chaturvedi A, et al. Coronary plaque characterization in psoriasis reveals high-risk features that improve after treatment in a prospective observational study. *Circulation*. 2017;136(3):263-276. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026859.
7. Mehta NN, Krishnamoorthy P, Yu Y, et al. The impact of psoriasis on 10-year Framingham risk. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):796-798. doi:10.1016/j.jaad.2012.05.016.
8. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(15):1600-1607. doi:10.1016/j.jacc.2009.11.075.
9. Fang N, Jiang M, Fan Y. Association Between Psoriasis and Subclinical Atherosclerosis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(20):e3576. doi:10.1097/MD.0000000000003576.
10. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 PART B):2935-2959. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.005.

11. Spence JD. Carotid ultrasound phenotypes are biologically distinct. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35(9):1910-1913. doi:10.1161/ATVBAHA.115.306209.
12. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2012;220(1):128-133. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044.
13. Arias-Santiago S, Orgaz-Molina J, Castellote-Caballero L, et al. Atheroma plaque, metabolic syndrome and inflammation in patients with psoriasis. *Eur J Dermatology.* 2012;22(3):337-344. doi:10.1684/ejd.2012.1714.
14. El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: A potential association. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2010;24(6):661-666. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03481.x.
15. Balci DD, Balci A, Karazincir S, et al. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009;23(1):1-6. doi:10.1111/j.1468-3083.2008.02936.x.
16. Dalager S, Falk E, Kristensen IB, Paaske WP. Plaque in superficial femoral arteries indicates generalized atherosclerosis and vulnerability to coronary death: An autopsy study. *J Vasc Surg.* 2008. doi:10.1016/j.jvs.2007.10.037.
17. Molnár S, Kerényi L, Ritter MA, et al. Correlations between the atherosclerotic changes of femoral, carotid and coronary arteries. A post mortem study. *J Neurol Sci.* 2009;287(1-2):241-245. doi:10.1016/j.jns.2009.06.001.
18. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernandez-Ortiz A, et al. Femoral and carotid subclinical atherosclerosis association with risk factors and coronary calcium: The AWHs study. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(11):1263-1274. doi:10.1016/j.jacc.2015.12.056.
19. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) study. *Circulation.* 2015. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310.

20. Lucatelli P, Fagnani C, Tarnoki AD, et al. Femoral Artery Ultrasound Examination: A New Role in Predicting Cardiovascular Risk. *Angiology*. 2016;1-9. doi:10.1177/0003319716651777.
21. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol*. 2009;145(4):379-382. doi:10.1001/archdermatol.2009.48.
22. Wan MT, Shin DB, Hubbard RA, Noe MH, Mehta NN, Gelfand JM. Psoriasis and the risk of diabetes: A prospective population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):315-322.e1. doi:10.1016/j.jaad.2017.10.050.
23. Gelfand JM, Wan MT. Psoriasis: a novel risk factor for type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. May 2018. doi:10.1016/S2213-8587(18)30127-X.
24. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, González-Lara L, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2013;169(4):783-793. doi:10.1111/bjd.12473.
25. 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(9):995-1000. doi:10.1001/archdermatol.2012.1401.
26. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol*. 2007;157(6):1249-1251. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08190.x.
27. Karadag AS, Yavuz B, Ertugrul DT, et al. Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2010;49(6):642-646. doi:10.1111/j.1365-4632.2009.04358.x.
28. Ucak S, Ekmekci TR, Basat O, Koslu A, Altuntas Y. Comparison of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(5):517-522. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01499.x.
29. Sánchez-Pérez H, Tejera-Segura B, de Vera-González A, et al. Insulin resistance in systemic lupus erythematosus patients: contributing

- factors and relationship with subclinical atherosclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 35(6):885-892.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28281456>. Accessed July 22, 2018.
30. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloo JA, Llorca J. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-alpha therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193(1):153-159. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05287.x.
 31. Eddy D, Schlessinger L, Kahn R, Peskin B, Schiebinger R. Relationship of insulin resistance and related metabolic variables to coronary artery disease: a mathematical analysis. *Diabetes Care*. 2009;32(2):361-366. doi:10.2337/dc08-0854.
 32. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1493-1499. doi:10.1001/archderm.143.12.1493.
 33. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA dermatology*. 2013;149(10):1173-1179. doi:10.1001/jamadermatol.2013.5015.
 34. Ahlehoff O, Gislason GH, Lindhardsen J, et al. Prognosis following first-time myocardial infarction in patients with psoriasis: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2011;270(3):237-244. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02368.x.
 35. 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(8):1000-1006. doi:10.1093/eurheartj/ehp567.
 36. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(10):2340-2346. doi:10.1038/jid.2013.149.
 37. 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(2):e000062. doi:10.1161/JAHA.113.000062.

38. Egeberg A, Skov L, Joshi AA, et al. The relationship between duration of psoriasis, vascular inflammation, and cardiovascular events. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):650-656.e3. doi:10.1016/j.jaad.2017.06.028.
39. Puig L, Kirby B, Mallbris L, Strohal R. Psoriasis beyond the skin: a review of the literature on cardiometabolic and psychological comorbidities of psoriasis. *Eur J Dermatol*. 24(3):305-311. doi:10.1684/ejd.2014.2299.
40. 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(12):e54. doi:10.1038/nutd.2012.26.
41. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005;141(12):1527-1534. doi:10.1001/archderm.141.12.1527.
42. Sterry W, Strober BE, Menter A, International Psoriasis Council. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):649-655. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.08068.x.
43. 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(5):829-835. doi:10.1016/j.jaad.2006.08.040.
44. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(6):982-986. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7751469>. Accessed April 14, 2018.
45. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology*. 2016;232(6):633-639. doi:10.1159/000455840.
46. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, Jemec GBE. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):1014-1024. doi:10.1016/j.jaad.2013.06.053.
47. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II.

- Arch Intern Med.* 2007;167(15):1670-1675.
doi:10.1001/archinte.167.15.1670.
48. Snekvik I, Smith CH, Nilsen TIL, et al. Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and Risk of Incident Psoriasis: Prospective Data from the HUNT Study. *J Invest Dermatol.* 2017;137(12):2484-2490.
doi:10.1016/j.jid.2017.07.822.
 49. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension. *J Hypertens.* 2013;31(3):433-443. doi:10.1097/HJH.0b013e32835bcce1.
 50. Takeshita J, Wang S, Shin DB, et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: a population-based study in the United Kingdom. *JAMA dermatology.* 2015;151(2):161-169.
doi:10.1001/jamadermatol.2014.2094.
 51. Armstrong AW, Guérin A, Sundaram M, et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):968-77.e2.
doi:10.1016/j.jaad.2015.02.1095.
 52. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013;168(3):486-495. doi:10.1111/bjd.12101.
 53. Singh S, Young P, Armstrong AW. An update on psoriasis and metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. Taheri S, ed. *PLoS One.* 2017;12(7):e0181039.
doi:10.1371/journal.pone.0181039.
 54. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 1):556-562.
doi:10.1038/jid.2011.365.
 55. Richer V, Roubille C, Fleming P, et al. Psoriasis and Smoking: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis With Qualitative Analysis of Effect of Smoking on Psoriasis Severity. *J Cutan Med Surg.* 2016;20(3):221-227. doi:10.1177/1203475415616073.
 56. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):304-314. doi:10.1111/bjd.12670.
 57. May HT, Horne BD, Knight S, et al. The association of depression at

- any time to the risk of death following coronary artery disease diagnosis. *Eur Hear journal Qual care Clin outcomes*. 2017;3(4):296-302. doi:10.1093/ehjqcco/qcx017.
58. Schmitt J, Ford DE. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a population-based sample. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(8):885-892. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03537.x.
 59. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, et al. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2010;146(8):891-895. doi:10.1001/archdermatol.2010.186.
 60. Egeberg A, Khalid U, Gislason GH, Mallbris L, Skov L, Hansen PR. Impact of Depression on Risk of Myocardial Infarction, Stroke and Cardiovascular Death in Patients with Psoriasis: A Danish Nationwide Study. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(2):218-221. doi:10.2340/00015555-2218.
 61. Aberra TM, Joshi AA, Lerman JB, et al. Self-reported depression in psoriasis is associated with subclinical vascular diseases. *Atherosclerosis*. 2016;251:219-225. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.043.
 62. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(12):1729-1735. doi:10.1002/acr.20627.
 63. Eder L, Jayakar J, Shanmugarajah S, et al. The burden of carotid artery plaques is higher in patients with psoriatic arthritis compared with those with psoriasis alone. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):715-720. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201497.
 64. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509. doi:10.1056/NEJMra0804595.
 65. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007;449(7162):564-569. doi:10.1038/nature06116.
 66. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte

- responses. *Trends Immunol.* 2013;34(4):174-181.
doi:10.1016/j.it.2012.11.005.
67. Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PLJM, et al. Psoriasis is associated with increased β -defensin genomic copy number. *Nat Genet.* 2008;40(1):23-25. doi:10.1038/ng.2007.48.
68. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA.* 1986;256(22):3110-3116. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3023712>. Accessed March 15, 2018.
69. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol.* 2013;34(4):174-181.
doi:10.1016/j.it.2012.11.005.
70. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol.* 2005;174(1):164-173.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611238>. Accessed October 14, 2018.
71. Wang H, Peters T, Sindrilaru A, et al. TGF- β -dependent suppressive function of Tregs requires wild-type levels of CD18 in a mouse model of psoriasis. *J Clin Invest.* 2008;118(7):2629-2639.
doi:10.1172/JCI34916.
72. Menssen A, Trommler P, Vollmer S, et al. Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol.* 1995;155(8):4078-4083.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7561119>. Accessed March 15, 2018.
73. Teague HL, Ahlman MA, Alavi A, et al. Unraveling Vascular Inflammation: From Immunology to Imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(11):1403-1412. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.750.
74. Harrington CL, Dey AK, Yunus R, Joshi AA, Mehta NN. Psoriasis as a human model of disease to study inflammatory atherogenesis. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2017;312(5):H867-H873.
doi:10.1152/ajpheart.00774.2016.
75. Bissonnette R, Tardif J-C, Harel F, Pressacco J, Bolduc C, Guertin M-C.

- Effects of the Tumor Necrosis Factor- Antagonist Adalimumab on Arterial Inflammation Assessed by Positron Emission Tomography in Patients With Psoriasis: Results of a Randomized Controlled Trial. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):83-90. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.975730.
76. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol*. 2008;159 Suppl:10-17. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08780.x.
 77. Boehncke W-H, Schön MP, Girolomoni G, et al. Leukocyte extravasation as a target for anti-inflammatory therapy - Which molecule to choose? *Exp Dermatol*. 2005;14(1):70-80. doi:10.1111/j.0906-6705.2005.290a.x.
 78. Boehncke W-H, Schön MP. Interfering with leukocyte rolling--a promising therapeutic approach in inflammatory skin disorders? *Trends Pharmacol Sci*. 2003;24(2):49-52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559762>. Accessed July 15, 2018.
 79. Methe H, Brunner S, Wiegand D, Nabauer M, Koglin J, Edelman ER. Enhanced T-helper-1 lymphocyte activation patterns in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(12):1939-1945. doi:10.1016/j.jacc.2005.03.040.
 80. Frostegård J, Ulfgren AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis*. 1999;145(1):33-43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10428293>. Accessed July 15, 2018.
 81. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(9):3893-3897. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7732003>. Accessed July 15, 2018.
 82. Erbel C, Chen L, Bea F, et al. Inhibition of IL-17A attenuates atherosclerotic lesion development in apoE-deficient mice. *J Immunol*. 2009;183(12):8167-8175. doi:10.4049/jimmunol.0901126.
 83. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-

- induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2006;17(8):699-706. doi:10.1097/01.mca.0000236288.94553.b4.
84. Cheng X, Yu X, Ding Y-J, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol*. 2008;127(1):89-97. doi:10.1016/j.clim.2008.01.009.
 85. Nickoloff BJ. Skin innate immune system in psoriasis: friend or foe? *J Clin Invest*. 1999;104(9):1161-1164. doi:10.1172/JCI8633.
 86. Girolomoni G, Strohal R, Puig L, et al. The role of IL-23 and the IL-23/TH 17 immune axis in the pathogenesis and treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(10):1616-1626. doi:10.1111/jdv.14433.
 87. Mueller W, Herrmann B. Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med*. 1979;301(10):555. doi:10.1056/NEJM197909063011016.
 88. Lorthois I, Asselineau D, Seyler N, Pouliot R. Contribution of In Vivo and Organotypic 3D Models to Understanding the Role of Macrophages and Neutrophils in the Pathogenesis of Psoriasis. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:7215072. doi:10.1155/2017/7215072.
 89. Reich K, Papp KA, Matheson RT, et al. Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2015;24(7):529-535. doi:10.1111/exd.12710.
 90. Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res*. 2012;110(6):875-888. doi:10.1161/CIRCRESAHA.111.257535.
 91. Rotzius P, Thams S, Soehnlein O, et al. Distinct infiltration of neutrophils in lesion shoulders in ApoE^{-/-} mice. *Am J Pathol*. 2010;177(1):493-500. doi:10.2353/ajpath.2010.090480.
 92. van Leeuwen M, Gijbels MJJ, Duijvestijn A, et al. Accumulation of myeloperoxidase-positive neutrophils in atherosclerotic lesions in LDLR^{-/-} mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(1):84-89. doi:10.1161/ATVBAHA.107.154807.
 93. Hosokawa T, Kumon Y, Kobayashi T, et al. Neutrophil infiltration and oxidant-production in human atherosclerotic carotid plaques. *Histol Histopathol*. 2011;26(1):1-11. doi:10.14670/HH-26.1.

94. Kramer MCA, Rittersma SZH, de Winter RJ, et al. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(2):122-132. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.007.
95. Deng Y, Chang C, Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50(3):377-389. doi:10.1007/s12016-016-8535-x.
96. Costa S, Marini O, Bevilacqua D, et al. Role of MyD88 signaling in the imiquimod-induced mouse model of psoriasis: focus on innate myeloid cells. *J Leukoc Biol*. 2017;102(3):791-803. doi:10.1189/jlb.3MA0217-054RR.
97. Peled M, Fisher EA. Dynamic Aspects of Macrophage Polarization during Atherosclerosis Progression and Regression. *Front Immunol*. 2014;5:579. doi:10.3389/fimmu.2014.00579.
98. Tabas I, Lichtman AH. Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis. *Immunity*. 2017;47(4):621-634. doi:10.1016/j.immuni.2017.09.008.
99. Tamagawa-Mineoka R. Important roles of platelets as immune cells in the skin. *J Dermatol Sci*. 2015;77(2):93-101. doi:10.1016/j.jdermsci.2014.10.003.
100. Garbaraviciene J, Diehl S, Varwig D, et al. Platelet P-selectin reflects a state of cutaneous inflammation: possible application to monitor treatment efficacy in psoriasis. *Exp Dermatol*. 2010;19(8):736-741. doi:10.1111/j.1600-0625.2010.01095.x.
101. Ludwig RJ, Schultz JE, Boehncke W-H, et al. Activated, not resting, platelets increase leukocyte rolling in murine skin utilizing a distinct set of adhesion molecules. *J Invest Dermatol*. 2004;122(3):830-836. doi:10.1111/j.0022-202X.2004.22318.x.
102. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3378-3384. doi:10.1172/JCI27196.
103. Gistera A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(6):368-380. doi:10.1038/nrneph.2017.51.
104. Jamasbi J, Ayabe K, Goto S, Nieswandt B, Peter K, Siess W. Platelet receptors as therapeutic targets: Past, present and future. *Thromb Haemost*. 2017;117(7):1249-1257. doi:10.1160/TH16-12-0911.

105. Croxford AL, Karbach S, Kurschus FC, et al. IL-6 regulates neutrophil microabscess formation in IL-17A-driven psoriasiform lesions. *J Invest Dermatol*. 2014;134(3):728-735. doi:10.1038/jid.2013.404.
106. Amin M, Darji K, No DJ, Bhutani T, Wu JJ. Review of IL-17 inhibitors for psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2017;29(4):1-6. doi:10.1080/09546634.2017.1395796.
107. Gao Q, Jiang Y, Ma T, et al. A critical function of Th17 proinflammatory cells in the development of atherosclerotic plaque in mice. *J Immunol*. 2010;185(10):5820-5827. doi:10.4049/jimmunol.1000116.
108. Smith E, Prasad K-MR, Butcher M, et al. Blockade of interleukin-17A results in reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 2010;121(15):1746-1755. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924886.
109. Madhur MS, Funt SA, Li L, et al. Role of interleukin 17 in inflammation, atherosclerosis, and vascular function in apolipoprotein e-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011;31(7):1565-1572. doi:10.1161/ATVBAHA.111.227629.
110. Erbel C, Akhavanpoor M, Okuyucu D, et al. IL-17A influences essential functions of the monocyte/macrophage lineage and is involved in advanced murine and human atherosclerosis. *J Immunol*. 2014;193(9):4344-4355. doi:10.4049/jimmunol.1400181.
111. Taleb S, Romain M, Ramkhelawon B, et al. Loss of SOCS3 expression in T cells reveals a regulatory role for interleukin-17 in atherosclerosis. *J Exp Med*. 2009;206(10):2067-2077. doi:10.1084/jem.20090545.
112. Simon T, Taleb S, Danchin N, et al. Circulating levels of interleukin-17 and cardiovascular outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2013;34(8):570-577. doi:10.1093/eurheartj/ehs263.
113. Paek SY, Frieder J, Kivelevitch D, Menter MA. IL-17 inhibitors for moderate-to-severe psoriasis. *Semin Cutan Med Surg*. 2018;37(3):148-157. doi:10.12788/j.sder.2018.051.
114. Bertrand M-J, Tardif J-C. Inflammation and beyond: new directions and emerging drugs for treating atherosclerosis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2017;22(1):1-26. doi:10.1080/14728214.2017.1269743.

115. Boehncke W-H, Boehncke S, Tobin A-M, Kirby B. The “psoriatic march”: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011;20(4):303-307. doi:10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.
116. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Annu Rev Med*. 1993;44(1):121-131. doi:10.1146/annurev.me.44.020193.001005.
117. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006;113(15):1888-1904. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.563213.
118. McVeigh GE, Cohn JN. Endothelial dysfunction and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2003;3(1):87-92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12643151>. Accessed July 28, 2018.
119. Montagnani M, Quon MJ. Insulin action in vascular endothelium: potential mechanisms linking insulin resistance with hypertension. *Diabetes Obes Metab*. 2000;2(5):285-292. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11225743>. Accessed July 28, 2018.
120. Kim J, Koh KK, Quon MJ. The union of vascular and metabolic actions of insulin in sickness and in health. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):889-891. doi:10.1161/01.ATV.0000164044.42910.6b.
121. Boehncke W-H, Boehncke S, Tobin A-M, Kirby B. The “psoriatic march”: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*. 2011;20(4):303-307. doi:10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.
122. Boehncke W-H, Boehncke S, Schon MP. Managing comorbid disease in patients with psoriasis. *BMJ*. 2010;340(15):b5666. doi:10.1136/bmj.b5666.
123. Karadag AS, Yavuz B, Ertugrul DT, et al. Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2010;49(6):642-646. doi:10.1111/j.1365-4632.2009.04358.x.
124. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*.

- 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
125. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-1847. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9603539>. Accessed May 1, 2018.
 126. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med*. 2006;355(25):2615-2617. doi:10.1056/NEJMp068249.
 127. Schlendorf KH, Nasir K, Blumenthal RS. Limitations of the Framingham risk score are now much clearer. *Prev Med (Baltim)*. 2009;48(2):115-116. doi:10.1016/j.ypmed.2008.12.002.
 128. Spence JD, Hackam DG. Treating arteries instead of risk factors: a paradigm change in management of atherosclerosis. *Stroke*. 2010;41(6):1193-1199. doi:10.1161/STROKEAHA.110.577973.
 129. Belcaro G, Nicolaidis AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)). *Atherosclerosis*. 2001;156(2):379-387. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11395035>. Accessed May 6, 2018.
 130. Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2008;70(14):1200-1207. doi:10.1212/01.wnl.0000303969.63165.34.
 131. Nambi V, Bhatt DL. Primary Prevention of Atherosclerosis: Time to Take a Selfie? *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2992-2994. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.068.
 132. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-467. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628875.
 133. Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(8):796-803. doi:10.1001/jama.2012.9630.
 134. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, et al. Emerging risk factors for

- coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151(7):496-507.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19805772>. Accessed May 6, 2018.
135. Spence JD. Carotid plaque measurement is superior to IMT. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):34-35.
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.006.
 136. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):128-133. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044.
 137. Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, Børnaa KH, Løchen M-L, Njølstad I. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromsø Study. *Stroke*. 2011;42(4):972-978.
doi:10.1161/STROKEAHA.110.589754.
 138. Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, et al. Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Atherosclerosis*. 2008;156(14):379-387.
doi:10.1212/01.wnl.0000303969.63165.34.
 139. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999;30(4):841-850.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10187889>. Accessed May 7, 2018.
 140. Mono M-L, Karameshev A, Slotboom J, et al. Plaque characteristics of asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34(5-6):343-350. doi:10.1159/000343227.
 141. Nicolaidis AN, Kakkos SK, Kyriacou E, et al. Asymptomatic internal carotid artery stenosis and cerebrovascular risk stratification. *J Vasc Surg*. 2010;52(6):1486-1496-5. doi:10.1016/j.jvs.2010.07.021.
 142. Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernández-Ortiz A, et al. Femoral and carotid subclinical atherosclerosis association with risk factors and coronary calcium: The AWHs study. *J Am Coll Cardiol*. 2016.
doi:10.1016/j.jacc.2015.12.056.

143. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(19):2020-2045. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.023.
144. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med*. 1992;326(6):381-386. doi:10.1056/NEJM199202063260605.
145. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3899825>. Accessed August 7, 2017.
146. Kim HJ, Kim HJ, Lee KE, et al. Metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese, nondiabetic adults. *Arch Intern Med*. 2004;164(19):2169-2175. doi:10.1001/archinte.164.19.2169.
147. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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(25):3143-3421. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12485966>. Accessed July 28, 2018.
148. Pearson TA, Palaniappan LP, Artinian NT, et al. American heart association guide for improving cardiovascular health at the community level, 2013 update: A scientific statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers. *Circulation*. 2013;127(16):1730-1753. doi:10.1161/CIR.0b013e31828f8a94.
149. Muntendam P, McCall C, Sanz J, Falk E, Fuster V. The BioImage Study: Novel approaches to risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease-study design and objectives. *Am Heart J*. 2010;160(1):49-57.e1. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.021.
150. Junyent M, Gilabert R, Zambon D, et al. Femoral atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia influence of the genetic

- defect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):580-586.
doi:10.1161/ATVBAHA.107.153841.
151. Stamatelopoulos KS, Kitas GD, Papamichael CM, et al. Subclinical peripheral arterial disease in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis.* 2010;212(1):305-309. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.007.
 152. Protogerou AD, Franssen J, Zampeli E, et al. The additive value of femoral ultrasound for subclinical atherosclerosis assessment in a single center cohort of 962 adults, including high risk patients with rheumatoid arthritis, Human Immunodeficiency Virus infection and Type 2 Diabetes Mellitus. *PLoS One.* 2015;10(7):1-13.
doi:10.1371/journal.pone.0132307.
 153. Tektonidou MG, Kravvariti E, Konstantonis G, Tentolouris N, Sfikakis PP, Protogerou A. Subclinical atherosclerosis in Systemic Lupus Erythematosus: Comparable risk with Diabetes Mellitus and Rheumatoid Arthritis. *Autoimmun Rev.* 2017;16(3):308-312.
doi:10.1016/j.autrev.2017.01.009.
 154. Wang H, Wang Z, Rani PL, et al. Identification of PTPN22, ST6GAL1 and JAZF1 as psoriasis risk genes demonstrates shared pathogenesis between psoriasis and diabetes. *Exp Dermatol.* 2017;26(11):1112-1117. doi:10.1111/exd.13393.
 155. Quaranta M, Burden AD, Griffiths CEM, et al. Differential contribution of CDKAL1 variants to psoriasis, Crohn's disease and type II diabetes. *Genes Immun.* 2009;10(7):654-658.
doi:10.1038/gene.2009.51.
 156. Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol.* 2010;130(7):1785-1796. doi:10.1038/jid.2010.103.
 157. Gómez-Vaquero C, Corrales A, Zacarías A, et al. SCORE and REGICOR function charts underestimate the cardiovascular risk in Spanish patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(4):R91. doi:10.1186/ar4271.
 158. Martínez-Vidal MP, Fernández-Carballido C. Is the SCORE chart underestimating the real cardiovascular (CV) risk of patients with psoriatic arthritis? Prevalence of subclinical CV disease detected by carotid ultrasound. *Jt Bone Spine.* 2018;85(3):327-332.
doi:10.1016/j.jbspin.2017.07.002.

159. González I, Pascual JC, Corona D, Hispán P, Betlloch I. European Heart Systemic Coronary Risk Evaluation may underestimate cardiovascular risk after assessing cardiovascular disease with carotid ultrasound in hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):e22-e23. doi:10.1111/bjd.15776.

10. ANEXO

APORTACIONES CIENTÍFICAS ASOCIADAS A ESTA TESIS DOCTORAL:**Publicaciones científicas internacionales:**

- **AUTORES:** Gonzalez-Cantero A, Gonzalez-Cantero J, Sanchez-Moya AI, Perez-Hortet C, Arias-Santiago S, Martin-Rodriguez JL, Schoendorff-Ortega C, Gonzalez-Calvin JL.

TÍTULO: Femoral artery ultrasound for improving the detection of atherosclerosis in psoriasis

REFERENCIA: J Am Acad Dermatol 2018. 10.1016/j.jaad.2018.07.007 (Impact Factor **6.898**)

- **AUTORES:** Gonzalez-Cantero A, Gonzalez-Cantero J, Sanchez-Moya AI, Perez-Hortet C, Arias-Santiago S, Martin-Rodriguez JL, Schoendorff-Ortega C, Gonzalez-Calvin JL.

TÍTULO: Subclinical atherosclerosis in psoriasis. Usefulness of femoral artery ultrasound for the diagnosis, and analysis of its relationship with insulin resistance.

REFERENCIA: PLoS One (Impact Factor **2.766**) (En revisión)

- **AUTORES:** González-Cantero A, González-Cantero J, Sánchez-Moya AI, Pérez-Hortet C, Schoendorff-Ortega C.

TÍTULO: Psoriasis and subclinical atherosclerosis in a Chinese population

REFERENCIA: Australas J Dermatol 2018;59(3):e235-e236 (Impact Factor **1.602**)

- **AUTORES:** Gonzalez-Cantero A, Gonzalez-Cantero J, Sanchez-Moya AI, Schoendorff-Ortega C, Barderas MG, Perez-Hortet C.
TÍTULO: Psoriasin (S100A7) and koebserisin (S100A15) as potential markers of atherosclerosis in patients with psoriasis.
REFERENCIA: Clin Exp Dermatol 2018. 10.1111/ced.13764 (Impact Factor **1.484**)

Publicaciones científicas nacionales:

- **AUTORES:** González-Cantero A, González-Cantero J, Sánchez-Moya AI, Pérez-Hortet C, Schoendorff-Ortega C.
TÍTULO: Comentario sobre "Factores de riesgo cardiovascular y grosor de la íntima media carotídea en una población colombiana con psoriasis.
REFERENCIA: Actas Dermosifiliogr. 2018 10.1016/j.ad.2018.02.020
- **AUTORES:** González-Cantero A, Sánchez-Moya AI, Pérez-Hortet C.
TÍTULO: FR- Tratamientos biológicos y su efecto en el riesgo cardiovascular de los pacientes con psoriasis.
REFERENCIA: Actas Dermosifiliogr. 2018 (Aceptado)

PREMIOS RECIBIDOS:

- **DENOMINACIÓN:** PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL PRESENTADA EN EL 3º CONGRESO NACIONAL DE PSORIASIS celebrado en Madrid por el trabajo “La ecografía arterial femoral mejora la detección de aterosclerosis subclínica en pacientes con psoriasis”

CLASIFICACIÓN: Accésit

FECHA DE CONCESIÓN: Enero de 2018

ENTIDAD U ORGANISMO QUE LO CONCEDIÓ: Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología

- **DENOMINACIÓN:** PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL PRESENTADA EN LA XXVI REUNIÓN DE DERMATOLOGÍA DE CASTILLA LA MANCHA celebrado en Talavera de la Reina por el trabajo “Utilidad de la ecografía arterial femoral en la detección de aterosclerosis subclínica en pacientes con psoriasis.”

CLASIFICACIÓN: Segundo premio

FECHA DE CONCESIÓN: Marzo de 2018

ENTIDAD U ORGANISMO QUE LO CONCEDIÓ: Asociación Castellano Manchega de Dermatología

- **DENOMINACIÓN:** PREMIO “PROF. GARCÍA PEREZ” A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL PRESENTADA EN EL 46 CONGRESO NACIONAL DE DERMATOLOGÍA celebrado en Palma de Mallorca por el trabajo “El Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) infraestima el riesgo

cardiovascular en pacientes con Psoriasis. Estudio comparativo con la ecografía carotídea y femoral para detectar placas de ateroma”

CLASIFICACIÓN: Segundo accésit

FECHA DE CONCESIÓN: Mayo de 2018

ENTIDAD U ORGANISMO QUE LO CONCEDIÓ: Academia Española de Dermatología y Venereología

COMUNICACIONES ORALES Y POSTER PRESENTADOS:

- **CONGRESO:** 3º Congreso Nacional de Psoriasis

ENTIDAD/GRUPO ORGANIZADOR: Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Madrid

FECHA DE CELEBRACIÓN: Enero de 2018

TIPO DE COMUNICACIÓN: Oral

TÍTULO DEL TRABAJO: “La ecografía arterial femoral mejora la detección de aterosclerosis subclínica en pacientes con psoriasis”

AUTORES: González Cantero A. (Primer autor)

- **CONGRESO:** XXVI Reunión de Dermatología de Castilla la Mancha

ENTIDAD/GRUPO ORGANIZADOR: Asociación Castellano Manchega de Dermatología

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Talavera de la Reina

FECHA DE CELEBRACIÓN: Marzo de 2018

TIPO DE COMUNICACIÓN: Oral

TÍTULO DEL TRABAJO: “Utilidad de la ecografía arterial femoral en la detección de aterosclerosis subclínica en pacientes con psoriasis.”

AUTORES: González Cantero A. (Primer autor)

- **CONGRESO:** 26th European Academy of Dermatology and Venereology Congress

ENTIDAD/GRUPO ORGANIZADOR: European Academy of Dermatology and Venereology

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Ginebra, Suiza

FECHA DE CELEBRACIÓN: Septiembre de 2017

TIPO DE COMUNICACIÓN: Poster

TÍTULO DEL TRABAJO: “The association between subclinical atherosclerosis and duration of disease in moderate to severe psoriasis.”

AUTORES: González Cantero A. (Primer autor)

- **CONGRESO:** XII Reunión Nacional de Residentes de Dermatología

ENTIDAD/GRUPO ORGANIZADOR: Academia Española de Dermatología y Venereología

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Murcia

FECHA DE CELEBRACIÓN: Septiembre de 2017

TIPO DE COMUNICACIÓN: Oral

TÍTULO DEL TRABAJO: “Asociación entre psoriasis y aterosclerosis subclínica. Estudio de su relación con la gravedad y la duración de la psoriasis.”

AUTORES: González Cantero A. (Primer autor)

- **CONGRESO:** 46 Congreso Nacional de Dermatología y Venereología
ENTIDAD/GRUPO ORGANIZADOR: Academia Española de Dermatología y Venereología
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Palma de Mallorca
FECHA DE CELEBRACIÓN: Mayo de 2018
TIPO DE COMUNICACIÓN: Oral
TÍTULO DEL TRABAJO: “El Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) infraestima el riesgo cardiovascular en pacientes con Psoriasis. Estudio comparativo con la ecografía carotídea y femoral para detectar placas de ateroma.”
AUTORES: González Cantero A. (Primer autor)

- **CONGRESO:** 46 Congreso Nacional de Dermatología y Venereología
ENTIDAD/GRUPO ORGANIZADOR: Academia Española de Dermatología y Venereología
LUGAR DE CELEBRACIÓN: Palma de Mallorca
FECHA DE CELEBRACIÓN: Mayo de 2018
TIPO DE COMUNICACIÓN: Oral
TÍTULO DEL TRABAJO: “Utilidad de la ecografía arterial femoral en la detección de aterosclerosis subclínica en pacientes con psoriasis.”
AUTORES: González Cantero A. (Primer autor)

- **CONGRESO:** CILAD-Programa Latinaderm Excellence

ENTIDAD/GRUPO ORGANIZADOR: Colegio Ibero-latinoamericano de Dermatología (C.I.L.A.D.)

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Perú, Lima

FECHA DE CELEBRACIÓN: Julio de 2018

TIPO DE COMUNICACIÓN: Poster

TÍTULO DEL TRABAJO: “La ecografía arterial femoral mejora la detección de aterosclerosis subclínica en pacientes con psoriasis.”

AUTORES: González Cantero A. (Primer autor)

- **CONGRESO:** 10 Simposio Nacional de Psoriasis Innovara

ENTIDAD/GRUPO ORGANIZADOR: Janssen Immunology

LUGAR DE CELEBRACIÓN: Valencia

FECHA DE CELEBRACIÓN: Octubre de 2018

TIPO DE COMUNICACIÓN: Poster

TÍTULO DEL TRABAJO: “El Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) infraestima el riesgo cardiovascular en pacientes con Psoriasis. Estudio comparativo con la ecografía carotídea y femoral para detectar placas de ateroma.”

AUTORES: González Cantero A. (Primer autor)

BECAS OBTENIDAS RELACIONADAS CON EL DESARROLLO DE ESTA TESIS DOCTORAL:

- **BECA DE COLABORACIÓN CON LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DE LA AEDV “Juan de Azúa” 2018.** Concedido por la Fundación Piel Sana de la Academia Española de Dermatología y Venereología.
- **BECA CILAD-AEDV 2018,** para asistencia al **Congreso Internacional Latinaderm Excellence** Lima, Perú, Julio de 2018 para exponer trabajos relacionados con la Tesis Doctoral.
- **Beca para participar en el 15º Euroderm Excellence Training Program.** Niza, Francia, del 20 al 23 de Noviembre de 2018.

ESTANCIAS EN EL EXTRANJERO RELACIONADAS CON ESTA TESIS DOCTORAL:

- Observership durante el mes de Octubre de 2018 en el ***Department of Dermatology at the Baylor University Medical Center en Dallas, Texas, E.E.U.U.***, bajo la dirección del **Dr. Alan Menter**, líder mundial en el ámbito de la psoriasis con trabajos de investigación centrados en la relación de la psoriasis con la enfermedad cardiovascular. Durante esta estancia se han establecido lazos colaborativos para futuros proyectos, no sólo con el Dr. Menter, si no también con otros investigadores como el Dr. Nehal Mehta.
- Observership previsto para el mes de Febrero de 2019, en el ***Department of Dermatology at the University of Pennsylvania Health System, Filadelfia, E.E.U.U.***, bajo la dirección de **Joel Gelfand**, reconocido experto internacional en el ámbito de la psoriasis y la enfermedad cardiovascular.