



**PSORIASIS Y ENFERMEDAD ARTERIAL
CORONARIA ISQUÉMICA EN LA PROVINCIA DE
CASTELLÓN
ASOCIACIÓN CON FACTORES DE RIESGO**

Gemma María Pérez Pastor

Valencia, 2015

Memoria para optar al GRADO DE DOCTOR, que presenta la licenciada en Medicina Dña. Gemma María Pérez Pastor, ante el Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia. Programa de Dermatología.

Dirigida por:

Dra. Laura Mahiques Santos

Dra. Francisca Valcuende Cavero

Dr. Juan José Vilata Corell

LA DOCTORA LAURA MAHIQUES SANTOS, FACULTATIVO ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA EN EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓN,

LA DOCTORA FRANCISCA VALCUENDE CAVERO, JEFA DE SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PLANA DE VILLARREAL, Y PROFESORA ASOCIADA DE DERMATOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD JAIME I DE CASTELLÓN,

EL DOCTOR JUAN JOSÉ VILATA CORELL, CATEDRÁTICO DE DERMATOLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA,

CERTIFICAN: Que Dña. GEMMA MARÍA PÉREZ PASTOR ha realizado bajo su dirección el trabajo de investigación titulado “PSORIASIS Y ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA ISQUÉMICA EN LA PROVINCIA DE CASTELLÓN. ASOCIACIÓN CON FACTORES DE RIESGO.”

Considerando que dicho trabajo cumple los requisitos para optar al GRADO DE DOCTOR por la Universidad de Valencia, autorizan su presentación ante el Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia para su admisión al trámite de lectura como tesis doctoral.

Valencia,

Dra. Dña Laura Mahiques Santos

Dra. Dña. Francisca Valcuende Caveró

Dr. D. Juan José Vilata Corell

AGRADECIMIENTOS:

A mis tres directores de tesis, sin los cuales nunca habría podido concluirla:

A Francisca Valcuende, por su paciencia con las correcciones, por ser para mi un ejemplo de tenacidad y por animarme, sin prisa pero sin pausa, a terminarla.

A Laura Mahiques, por su gran ayuda de principio a fin, especialmente en la parte estadística de la tesis, y por su eterna energía positiva que tan bien sabe transmitir.

A Juan José Vilata, por sus oportunas correcciones y por ofrecerme su amplia experiencia dirigiendo tesis.

A mis compañeras de trabajo del Hospital de La Plana, donde llevo desde que acabé la residencia, que consiguen que trabajar allí sea un placer por el compañerismo y buen ambiente.

A mis padres y hermano por todo su amor.

A mi marido Pierre, por quererme y apoyarme en todo momento.

Y por último y el más importante, a mi hijo Diego: mi tesoro.

ÍNDICE

1. Introducción.....	15
1.1 Visión histórica de la psoriasis.....	17
1.2 Epidemiología de la psoriasis.....	23
1.3 Etiología y patogenia.....	32
1.3.1 Factores genéticos	
1.3.2 Factores inmunológicos	
1.3.3 Factores ambientales	
1.4 Manifestaciones clínicas.....	44
1.5 Anatomía patológica.....	51
1.6 Psoriasis y comorbilidades.....	53
1.6.1 Artropatía psoriásica	
1.6.2 Enfermedad de Crohn	
1.6.3 Síndrome metabólico	
1.7 Psoriasis y riesgo cardiovascular.....	64
2. Hipótesis de trabajo.....	69
3. Material y método.....	75
3.1 Ámbito del estudio.....	77
3.2 Diseño del estudio.....	81
3.3 Fuentes de datos.....	81
3.4 CIE-9	83

3.5 Data Mart de SIA.....	85
3.6 Análisis estadístico.....	86
4. Resultados.....	89
4.1 Población de estudio.....	91
4.2 Descripción de la muestra. Características epidemiológicas.....	92
4.2.1 Distribución por sexo.....	92
4.2.2 Distribución por edad.....	94
4.2.3 Prevalencia de psoriasis en la población.....	97
4.2.4 Factores de riesgo cardiovascular.....	97
4.3 Psoriasis y EACI	99
4.3.1 Análisis univariante.....	100
4.3.2 Análisis multivariante.....	101
4.4 Psoriasis y factores de riesgo cardiovascular.....	103
4.4.1 Análisis univariante.....	104
4.4.2 Análisis multivariante.....	105

5. Discusión.....	107
5.1 Diseño del estudio.....	109
5.2 Psoriasis y EACI	114
5.3 Psoriasis y factores de riesgo cardiovascular.....	117
5.3.1 Psoriasis y obesidad.....	117
5.3.2 Psoriasis y <i>diabetes mellitus</i>.....	118
5.3.3 Psoriasis y dislipemia.....	119
5.3.4 Psoriasis e hipertensión arterial.....	122
5.3.5 Psoriasis y tabaquismo.....	124
6. Conclusiones.....	127
7. Bibliografía.....	131
8. Anexos.....	145

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Visión histórica de la psoriasis

Según el diccionario de la Real Academia de la lengua española, el término psoriasis deriva del griego ψώρα (sarna) y lo define como dermatosis generalmente crónica.

Hipócrates (460-377 a.c.) fue uno de los primeros en realizar una descripción clínica reconocible de la psoriasis, pero no estaba claramente diferenciada de otras enfermedades cutáneas como la lepra. Utilizó la palabra *lopoi* para describir las erupciones secas, escamosas y desfigurantes de la psoriasis y la lepra entre otras enfermedades.

Fue Galeno en el siglo II d.c, quien utilizó el término “psora” para describir un grupo de enfermedades caracterizadas por descamación y picor cutáneos, aunque es posible que su descripción se correspondiera más bien a una dermatitis seborreica.

Hasta finales del siglo XVIII no se diferenciaba entre psoriasis y lepra. El patrón clínico de la psoriasis, tal y como lo conocemos hoy, fue descrito finalmente por Robert Willan en 1809, incluyendo sus formas clínicas (comunes y no comunes, entre las que se incluían la forma palmoplantar y la psoriasis invertida) y complicaciones, pero no fue hasta 1841 cuando Ferdinand von Hebra separó la psoriasis de la lepra como entidades clínicas diferenciadas.

Posteriormente, en el mismo siglo XIX, se realizaron avances significativos en el estudio de la psoriasis, entendiéndola como una manifestación del estado de órganos internos y del sistema nervioso.

En el siglo XX, en el “*Traité elementaire de dermatologie pratique*” publicado en 1907 por L. Brocq, se hablaba de que la psoriasis era una patología que se daba en todos los países y en todos los climas, con brotes estacionales en primavera y otoño. Consideraban que era una patología hereditaria aunque a menudo no es una “herencia fatal”, es decir, que pacientes con psoriasis no transmitían a su descendencia la enfermedad en todos los casos. En aquella época ya se conocía que “los traumatismos, vacunación, tatuajes y las emociones violentas” podían ser responsables de exacerbaciones de la enfermedad, aunque todavía creían que podían aparecer durante el segundo y tercer año de la sífilis.

Entre las hipótesis etiopatogénicas que se planteaba Brocq estaba la de una enfermedad parasitaria. Lang y Eklund habían descrito la presencia de un *epidermophyton* como causante e, incluso, se publicaron experiencias de inoculación del patógeno a conejos y a humanos, pero los ensayos no fueron reproducibles y Brocq tampoco había encontrado ningún hongo patógeno ni había observado casos de contagio de psoriasis.

En apoyo de la teoría parasitaria estaba el hecho de la mejoría del psoriasis con jabones y tratamientos tópicos.

La escuela americana abogaba por considerar la psoriasis como una manifestación de la sífilis, pero los autores franceses opinaban que podría tener relación pero no era determinante.

Por último estaba la visión de la psoriasis como una enfermedad nerviosa, apoyada en el frecuente brote de la psoriasis después de un trauma violento o de una emoción fuerte.

Köebner, admitía una predisposición del sujeto a la psoriasis, puesto que el paciente psoriásico reaccionaba con un brote de psoriasis a diferentes estímulos.

Siguiendo con esta línea de pensamiento, Audry formuló la siguiente teoría: “Se vuelve psoriásico quien tiene de nacimiento una predisposición necesaria y además encuentra, en el curso de los acontecimientos, los parásitos aptos para determinar la aparición de lesiones cutáneas en potencia; alteraciones fundamentales discrásicas o nerviosas, favorecen la aparición de brotes debilitando de una manera continua o paroxística la epidermis enferma”.

Definitivamente Brocq llegó a la conclusión de que mientras no se descubriera el supuesto microorganismo patógeno, solo se podía considerar la psoriasis como un modo especial de reacción de la

piel, que se podía desarrollar bajo la influencia de una serie de causas ocasionales, o incluso sin causa aparente, bajo la sola influencia de problemas del estado general del paciente.

En la escuela inglesa, se barajaban varias teorías etiopatogénicas. Entre las más extendidas estaba la idea de que la psoriasis tenía un origen infeccioso, aduciendo pruebas irrefutables como la extensión de las lesiones por autoinoculación, el crecimiento centrífugo y los bordes bien delimitados que presentaban las placas, su asociación con osteoartritis, la incidencia estacional, la tendencia a la recurrencia y la respuesta al tratamiento con antiparasitarios (Heaney J.H, 1927).

En 1928, Darier publicó su "Précis de dermatologie", en el cual ya se afirmaba que la psoriasis no era contagiosa, sino que parecía ser hereditaria de tipo autosómica dominante. Persistían las ideas de un posible origen parasitario o microbiano externo, aunque ya no tenían tanta fuerza, puesto que no se había podido observar ni aislar ningún microorganismo en las escamas o en la sangre de los pacientes.

La teoría nerviosa de la época se basaba en la simetría de las lesiones, en el eventual desarrollo de artropatía, en algunos ejemplos de psoriasis zoniformes y en la aparición de la enfermedad después de un accidente grave o un shock moral.

La idea de la psoriasis como una manifestación de una alteración interna derivada del metabolismo nutricional o alteraciones endocrinas se apoyaba en hallazgos de cifras altas de glucosa y de colesterol en los pacientes psoriásicos. En 1928 empezaron a intuirse algunas de las comorbilidades que serán objeto del estudio de esta tesis.

Finalmente, Darier afirmó que, de acuerdo con los conocimientos existentes, “la enfermedad psoriásica reposaría sobre una disposición mórbida, una aptitud reactiva particular de la piel, la cual, por un mecanismo endocrino, deriva de intoxicaciones y de infecciones crónicas. Es por efecto de esta predisposición que el tegumento reacciona bajo la forma psoriásica a una multitud de excitantes mecánicos (frotamiento, impactos, psoriasis provocada) y químicos (tintura de yodo)”.

En 1959 se publicaba el “*Précis de Dermatologie*” de R. Duperrat y, en el apartado dedicado a la etiopatogenia de la psoriasis, se comentaban seis hipótesis etiológicas: hereditaria, endocrina, infecciosa, alérgica, metabólica y psicósomática.

La herencia se consideró indiscutible en la mayor parte de los casos y se hablaba de una herencia dominante irregular. Además, la psoriasis formaría parte de una “cadena hereditaria” junto con la diabetes y el “reumatismo crónico”, que se asociarían o alternarían en el mismo enfermo o en su familia. Observamos

como sin conocer aún la etiología, ni la patogenia, ni la genética de la psoriasis, ya se perfilaba la existencia de un factor hereditario, así como su asociación a algunas de las comorbilidades ya plenamente reconocidas hoy en día como son la artropatía psoriásica y la diabetes.

La hipótesis del factor endocrino se justificaría por la aparición de la psoriasis en la pubertad o en la menopausia, así como los casos de mejoría de la enfermedad durante el embarazo.

En cuanto a las infecciones, se descartó tanto la sífilis como la tuberculosis como agentes etiológicos, y se empezaba a hablar del del streptococo (amigdalitis) y de las fusobacterias (infecciones dentarias) en relación con los brotes de psoriasis en algunos pacientes.

La teoría psicósomática siguió presente, realizándose algunos estudios que demostraron un factor psíquico hasta en el 90% de los pacientes (Bolgert M y Soule M, 1955). Las agresiones psíquicas y las frustraciones se encontraron en el origen de los brotes en el 68% de los casos. Estos estudios apoyaban las observaciones que se habían hecho de aparición del psoriasis tras un shock emocional como se había visto durante las guerras.

En las décadas sucesivas se produjeron grandes avances en el conocimiento científico de la psoriasis, tanto en la etiopatogenia como en el tratamiento. Son múltiples los *loci* genéticos

implicados en la herencia y cada día se descubren nuevos genes y mecanismos inmunológicos involucrados en el desarrollo de la psoriasis, que ha pasado de ser una enfermedad cutánea a considerarse una enfermedad sistémica inflamatoria crónica. Asimismo, la comprensión de los mecanismos inmunológicos y moleculares responsables últimos de la enfermedad, esta permitiendo avanzar en el tratamiento, desarrollando terapias como los fármacos biológicos cuya diana es cada vez más específica.

Las comorbilidades asociadas a las psoriasis han despertado el interés científico al perfilarse como patologías prevalentes y significativas desde el punto de vista sociosanitario, de manera que tanto el estudio como el tratamiento de las mismas, se empiezan a considerar igual de importantes que la psoriasis en el manejo del paciente.

1.2 Epidemiología de la psoriasis

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria inmunomediada que depende de una gran cantidad de factores tanto genéticos como ambientales, por lo que la prevalencia de esta enfermedad va a depender de factores como edad, sexo, etnia y geografía, lo que justifica las diferencias en los datos

publicados sobre distintas poblaciones y áreas geográficas. Además, el hecho de que se trata de una enfermedad que suele cursar a brotes, dificulta aun más la reproductibilidad de los datos.

No obstante, hay que tener en cuenta la metodología empleada (cuestionarios, bases de datos, examen clínico), tipo de prevalencia estudiada (prevalencia acumulada, puntual o de periodo), si se incluye a toda la población o solo a los adultos como ocurre a menudo, y si el caso es de diagnóstico médico (dermatólogo o médico de atención primaria) o autodiagnosticado por el paciente.

En la literatura se estima una prevalencia del 2-4 % de la población (Van der Kerkhof PC, Schalkwijk J, 2008), pero en una revisión sistemática de estudios poblacionales de incidencia y prevalencia de psoriasis (Parisi R. *et al*, 2013) , se ponen de manifiesto las diferencias de datos obtenidos en los distintos países. (Figura 1)

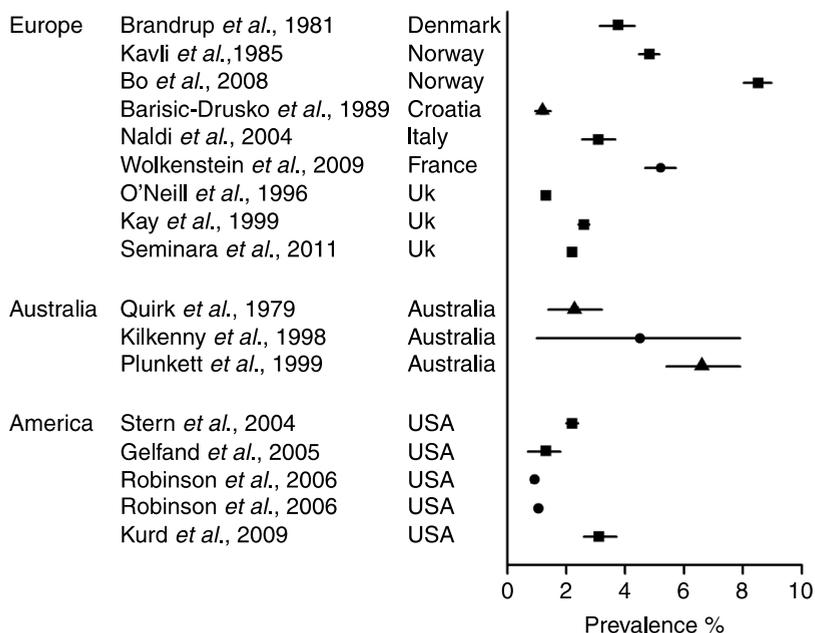


Figura 1. Estudios que aportan información sobre la prevalencia de la psoriasis en adultos. Círculo: prevalencia en un periodo; cuadrado: prevalencia durante la vida; triángulo: prevalencia puntual.(Parisi R. *et al.* 2013)

En Europa, en estudios poblacionales que han incluido sujetos de todas las edades, la prevalencia acumulada varía entre el 0.7% de Escocia (Simpson CR *et al.*, 2002) y el 2,9% de Italia (Saraceno R *et al.*, 2008). En los países del norte de Europa se habla de prevalencias del 2.00% (95% CI: 1.86–2.14) en Suecia (Hellgren L,

1967), 1.40% (95% CI: 1.18–1.62) en Noruega (Falk E.S y Vandbakk O, 1993), 2.84% (95% CI: 2.53–3.15) en Dinamarca (Lomholt G, 1964).

En Reino Unido, la prevalencia de la psoriasis en individuos de todas las edades se calcula en 1.87% (95% CI: 1.89–1.91) (Nevitt and Hutchinson, 1996; Gelfand J.M *et al*, 2005; Seminara N.M *et al*, 2011). El único estudio llevado a cabo en Rusia publicó prevalencia del 0.72% (95% CI: 0.70–0.74) (Osmanova F.M, 1985).

En Estados Unidos la prevalencia para todas las edades varía del 0.7% al 2.6%, pero si se habla solo de población adulta se han publicado porcentajes que van desde 2.2% (95% CI: 2.0–2.4) al 3.15% (95% CI: 2.60–3.70) (Stern RS *et al*, 2004; Kurd SK *and* Gelfand J.M, 2009).

En otros continentes como África (Egipto y Tanzania) y Asia (China, Sri Lanka y Taiwán) los datos de prevalencia son llamativamente bajos, variando desde ningún caso detectado a estimaciones por debajo del 0.5% (Convit J, 1963; Yip, 1984; Cooperative Psoriasis Study Group, 1986; Gibbs S, 1996; Perera *et al*, 2000; Abdel-Hafez K *et al*, 2003; Tsai *et al*, 2011). (Figura 2)

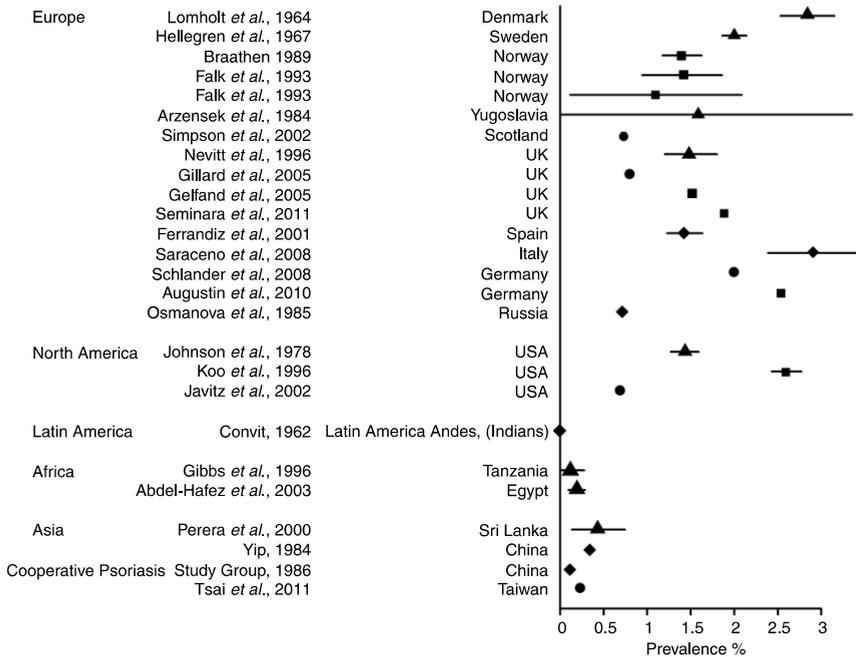


Figura 2. Prevalencia de la psoriasis a todas las edades. Círculo: prevalencia de periodo; rombo: no especificado; cuadrado: prevalencia durante toda la vida; triángulo: prevalencia puntual. (Parisi R. *et al.*, 2013)

En cuanto a la prevalencia de la psoriasis según género, no hay acuerdo entre las publicaciones. En algunos estudios las diferencias no son estadísticamente significativas como ocurre por ejemplo en Estados Unidos y Noruega en población adulta (Bo K. *et al.*, 2008; Kurd SK and Gelfand J.M, 2009), y en Estados Unidos, Reino Unido, España, Escocia y Taiwan en individuos de todas las

edades (Javitz H.S *et al*, 2002; Gelfand J.M *et al*, 2005b ; Ferrandiz C. *et al*, 2001; Seminara N.M *et al*, 2011; Tsai T-F *et al*, 2011).

Otros estudios sin embargo, encuentran un ligero predominio en las mujeres, sobretodo en población pediátrica como en Suecia (0.5% vs 0.1%) (Larsson P.A *and* Liden S, 1980) y en Alemania (0.76% vs 0.66%) (Augustin M. *et al*, 2010).

En países como Australia y China parece haber mayor prevalencia en hombres en estudios poblacionales que incluyen todas las edades: 8.9% vs 4.5% (Plunkett A. *et al*, 1999) y (0.17% vs 0.12%) (*Cooperative Psoriasis Study Group*, 1986) respectivamente.

Por último, en cuanto a la prevalencia según la edad, la psoriasis es infrecuente antes de los 9 años, variando del 0% en Noruega y 0.55% en Reino Unido. Si hablamos de población adulta, estudios tanto de Noruega como Escocia, España y Taiwan, muestran un primer pico entre los 20-29 o 30-39 (Kavli G. *et al*, 1985; Braathen L.R *et al*, 1989; Falk E.S *and* Vandbakk O, 1993; Ferrandiz C. *et al*, 2001; Simpson C.R *et al*, 2002; Tsai T-F *et al*, 2011), mientras que en otros estudios de Reino Unido, Alemania, Rusia y estados Unidos muestran una curva ascendente hasta la edad de 60 años, momento en el cual empieza a descender la prevalencia (Osmanova F.M, 1985; Javitz H.S *et al*, 2002; Stern R.S *et al*, 2004; Gelfand J.M *et al*, 2005b; Schlander M. *et al*, 2008; Seminara N.M *et al*, 2011; Ferrandiz C. *et al*,2013).

Así pues, el estudio de Parisi R. *et al*, 2013, concluye que la psoriasis es un enfermedad frecuente, menos común en niños que en adultos y con una variabilidad geográfica en la prevalencia (menor en países más cercanos al Ecuador) que refleja la influencia de factores genéticos y ambientales en el desarrollo de la enfermedad.

En España, en un estudio realizado en 1998 (Ferrándiz C. *et al*, 2001), la prevalencia se estimó en un 1,4%. Posteriormente en el 2013 se lleva a cabo un estudio realizado con la misma metodología (Ferrándiz C. *et al*, 2014) encontrándose un prevalencia estimada del 2,3%, sin diferencias estadísticamente significativas entre sexos. Para los hombres es de 2,7% (IC 95% [2,2-3,2]) mientras que para las mujeres la prevalencia es de 1,9% (IC 95% [1,5-2,3]).

Agrupando las diferentes comunidades autónomas en tres regiones según las características climáticas, las cifras de prevalencia que se obtienen son: 2,2% en la región sureste de clima templado (Comunidad Valenciana, Murcia, Andalucía, Cataluña, Baleares y Canarias). 2,5% en la región centro de clima seco y frío (Aragón, ambas Castillas, Navarra y La Rioja) y 2,2 en la región norte de clima húmedo y frío (Galicia, Asturias, Cantabria y

País Vasco). En la Comunidad Valenciana la prevalencia estimada es del 1,9%. (Figura 3)



Figura 3. Prevalencia de la psoriasis en las distintas comunidades autónomas y regiones geográficas de España, agrupadas según las características climáticas. (Ferrandiz C. *et al*, 2014)

La prevalencia según la edad sigue una curva ascendente a partir de los 16 años, con cifras constantes por encima del 2.5% a partir de los 30 años hasta la década de los 60-69, para empezar a decrecer a partir de entonces. (Figura 4)

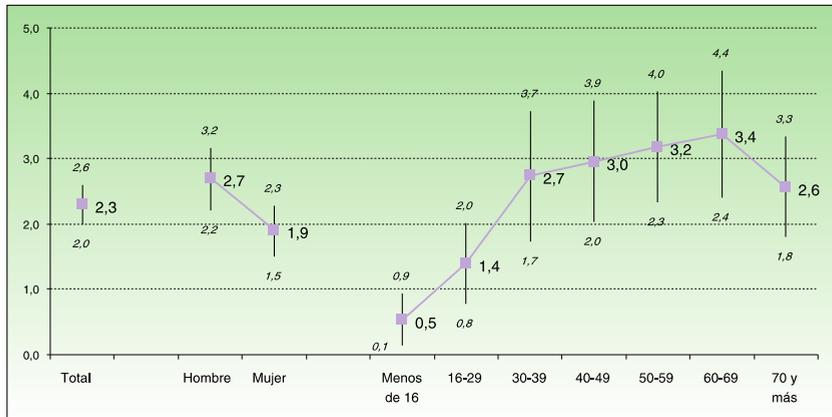


Figura 4. Prevalencia de la psoriasis en España según el sexo y los grupos de edad. (Ferrandiz C. Et al, 2014)

Ambos estudios se llevan a cabo mediante entrevistas telefónicas realizadas aleatoriamente obteniendo una muestra representativa de la población española. Estas entrevistas recogen datos como edad, sexo, nivel de estudios, situación laboral y diagnóstico de psoriasis de cada miembro del hogar.

Los autores opinan que el leve aumento de prevalencia encontrado en el estudio actual (2,3% en 2013 vs 1,4% en 1998), se explica posiblemente por un mejor conocimiento de la enfermedad por parte de médicos de atención primaria y por los propios pacientes. Esto sería debido a que en los últimos años, con

la aparición de los tratamientos biológicos, ha aumentado la divulgación científica en torno a esta enfermedad.

1.3 Etiología y patogenia

El conocimiento de la etiología y patogenia de la psoriasis ha evolucionado con rapidez en los últimos años, pasando de percibirse como un trastorno debido a la hiperproliferación de los queratinocitos, a entenderse como una enfermedad inflamatoria crónica en cuya etiopatogenia se combinan factores genéticos, ambientales y de la inmunidad.

1.3.1 Factores genéticos

En cuanto a los factores genéticos que se conocen hoy en día, se han localizado mas de 20 *loci* genéticos que predisponen a la psoriasis, y que se hayan situados en 15 cromosomas diferentes, siendo el más importante el PSORS1 (Griffiths CEM *and* Barker JNWN, 2007).

El *locus* genético PSORS1 está localizado en el cromosoma 6p21, en la región del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I. Se estima que es responsable del 35-50% de los casos de psoriasis vulgar de inicio temprano en la población caucásica (Asumalahti K. *et al*, 2002) .También es un factor de riesgo importante en el desarrollo de psoriasis en gotas, pero no para la psoriasis palmoplantar ni la de comienzo tardío.

El segundo *locus* de predisposición más relacionado con la psoriasis es el PSORS2, localizado en el cromosoma 17q25, e incluye al menos tres *loci*, uno de los cuales se hereda de forma autosómica dominante con alta penetrancia, mientras que los dos restantes son de baja penetrancia.

Otros *loci* de susceptibilidad asociados al desarrollo de psoriasis son: PSORS4 (1q21), PSORS5 (3q21), PSORS6 (19p13), PSORS8 (16q12-q13) y PSORS9 (4q28-31) entre otros. (Puig L. *et al*, 2014). (Tabla 1)

Locus	Región	Gen/ Función
PSORS1	6p21.3	HLA-Cw6
PSORS2	17q25.5-qter	CARD14
PSORS3	4q34	IRF-2
PSORS4	1q21	Loricrin, filaggrin, Pglyrp3,4; S100 and late cornified envelope genes (in the epidermal differentiation complex)
PSORS5	3q21	SLC12A8, cystatin A, zinc finger protein 148
PSORS6	19p13	Jun B
PSORS7	1p	PTPN22 (1p13), IL23R (1p32.1-31.2)
PSORS8/PSORSA1	16q	CX3CL1, CX3R1, NOD2/CARD15
PSORS9	4q31	IL15
PSORS10	18p11	
PSORS11	5q31-Q33	IL12B
PSORS12	20q13	ZNF313/RNF114, ubiquitin ligase
PSORS13	6q21	TRAF3IP2

Tabla 1. *Loci* asociados con psoriasis (PSORS) y artropatía psoriásica (PSORSA). (Puig L *et al*, 2014)

Respecto al antígeno leucocitario humano (HLA), se ha visto que existe una fuerte asociación entre la psoriasis de tipo I o comienzo temprano (pico de inicio sobre los 16-22 años y curso mas severo) y los marcadores HLA de clases I, II como el B13, Bw57, Cw6 y DR7. Si bien el HLA Cw6 es el que con más frecuencia se asocia a psoriasis tipo I, sólo el 10% de los pacientes con este el alelo desarrollan psoriasis.

La psoriasis de tipo II o de comienzo tardío (>40 años, con un pico alrededor de los 60 años) se asocia, aunque con menor intensidad, al HLA-Cw2 y B27. (Jullien D. *and* Barker J.N, 2006)

Algunos estudios recientes han encontrado polimorfismos genéticos que afectan a varios genes relacionados con la codificación de IL-23R, IL 12B y la IL-17 en pacientes con psoriasis, lo que apoya un origen inmunomediado de la psoriasis. (Stawczyk-Macieja M *et al*, 2015),

También se han hecho hallazgos que vinculan la psoriasis con otras enfermedades como la dermatitis atópica, la enfermedad de Crohn o la artritis reumatoide desde un punto de vista genético, así como la existencia de locus de susceptibilidad a la psoriasis próximos a locus relacionados con la autoinmunidad y la inflamación.

Los avances en el estudio de la genética de la psoriasis ponen de manifiesto un modelo de herencia complejo en el que existen múltiples genes de susceptibilidad que interactúan con genes modificadores, lo que contribuye a explicar el polimorfismo clínico de la psoriasis así como su relación con algunas comorbilidades.

1.3.2 Factores inmunológicos

En la actualidad, la psoriasis está considerada como una enfermedad sistémica inflamatoria crónica, mediada por linfocitos T y diversas citoquinas.

Se caracteriza por la expansión y activación de linfocitos T Th-1 y Th-17 , junto con la producción de citoquinas como el FNT- α , IL-17, IL-22, IL-23 e INF- γ .

En la placa de psoriasis hay un predominio de linfocitos T CD4 en dermis mientras que en epidermis son más abundantes los CD8, y en cuanto a las citocinas, el patrón es de inflamación mediada por la vía Th1 (INF- γ , IL-12, FNT- α).

Inicialmente se pensaba que la psoriasis era básicamente el resultado de una respuesta Th1 con INF- γ y la IL-12 como principales citocinas, pero en los últimos años, ha tomado relevancia el papel de la inmunidad innata en el tejido afecto y la respuesta de células Th17 (inmunidad adaptativa). Las células presentadoras de antígenos también se encuentran activadas en exceso a nivel cutáneo y parece que el mayor contribuyente a la activación del eje IL-23/Th17 es la célula dentrítica mioelode.

El aumento de las citoquinas inflamatorias Th-1 y Th-17 tanto a nivel cutáneo como en el torrente sanguíneo de los pacientes con psoriasis, contribuye a reclutar linfocitos T a nivel cutáneo y articular, así como a promover la angiogénesis y la proliferación epidérmicas. Además, las citoquinas actúan también sobre procesos metabólicos como la adipogénesis, el metabolismo lipídico, la resistencia a la insulina y sobre la inmunidad celular, lo que explicaría la asociación de la psoriasis con trastornos metabólicos como la obesidad, la dislipemia y la arterioesclerosis. (Davidovici B *et al*, 2010) (Späh F, 2008)

El proceso inmunológico se inicia cuando la célula presentadora de antígeno (CPA), tras haber entrado en contacto con el antígeno desencadenante de la psoriasis, migra hacia el ganglio linfático. Durante la migración tiene lugar el procesamiento antigénico, la activación y la maduración de la CPA. Una vez en el ganglio linfático, la CPA presenta el antígeno, unido al complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), al linfocito T *naive* y de esta manera lo activa. Cuando el antígeno va unido al CMH-I el antígeno se presenta al linfocito T CD8 y cuando va unido al CMH-II es presentado a linfocitos T CD4.

Se necesitan dos señales para activar al linfocito T. La primera señal consiste en el reconocimiento del antígeno por el TCR

(receptor de célula T) del linfocito y por la unión del antígeno de función linfocitaria del linfocito con la ICAM-1 de la CPA (LFA-1/ICAM-1). Para la completa activación del linfocito, además de la unión LFA-1/ICAM-1, se precisa de la participación de parejas de moléculas de la superficie celular de la CPA y de linfocito, como LFA-3/CD2, CD40/CD40L y B7/CD287.

Tras la activación de las células T, se produce la diferenciación y la expansión clonal de linfocitos T efectores de memoria CD45RO. La IL-12 y la IL-23 secretada por la CPA estimula inicialmente al linfocito, y posteriormente son las citocinas de tipo 1, como IL-2, IFN- γ , y el FNT- α del propio linfocito las que favorecen el proceso.

Una vez activado el linfocito, este pasa a la circulación periférica. En el endotelio vascular, como consecuencia de la inflamación, se expresan proteínas que favorecen el paso del linfocito a la piel, como moléculas de adhesión vascular (VCAM-1), ICAM-1 y las selectinas P y E. El linfocito, una vez enlentecido su paso en las vénulas postcapilares por la acción de las selectinas P y E del endotelio, se une a ICAM-1 y VCAM-1 endoteliales mediante las integrinas LFA-1 y VLA-4 para después atravesar el vaso sanguíneo y migrar a la piel. (Reich K, 2012). (Figura 5)

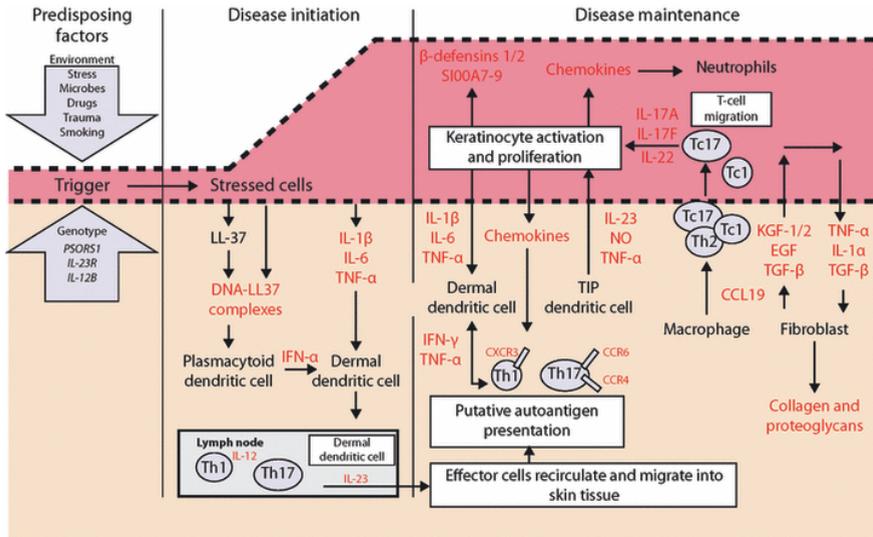


Figura 5. Mecanismo etiopatogénico de desarrollo de una placa de psoriasis.(Reich K, 2012)

Las células Th 17 son linfocitos T CD4 capaces de producir IL-17 e IL-22, y una vez han migrado a la piel inflamada, son capaces de perpetuar la reacción inmune atrayendo neutrófilos . Además las IL-17, IL-22 y IL-20 producidas por las células Th17, activan la vía STAT3 en los queratinocitos induciendo su proliferación así como la síntesis de factores de crecimiento, citoquinas proinflamatorias péptidos antimicrobianos y metaloproteinasas que perpetúan la inflamación. (Marinoni B *et al*, 2014)

En cuanto a la inmunidad innata, se ha visto que los pacientes con psoriasis presentan una expresión anormal de ciertos péptidos antimicrobianos, como la catelicidina (LL-37) y la defensina-2 humana (HBD-2). La expresión de estos mediadores aumentan en respuesta a las citocinas proinflamatorias de tipo 1. (Nogales KE *et al*, 2010)

1.3.3 Factores ambientales, infecciosos y medicamentosos

Se ha publicado que en gemelos monocigotos la concordancia en el desarrollo de psoriasis varía del 35% en Australia al 73% en Dinamarca, por lo que además de la herencia, el medio ambiente parece jugar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. (Jullien D *and* Barker J.N, 2006)

Son varios los factores ambientales capaces de activar la proliferación de linfocitos T desencadenando la psoriasis en estos pacientes genéticamente predispuestos. Entre estos factores destacan el estrés, las infecciones, los fármacos y algunos hábitos tóxicos como el alcohol y el tabaco.

El estrés, tanto físico como emocional, es un desencadenante conocido de la psoriasis desde hace décadas. Entre el 37-71% de los paciente psoriásicos señalan el estrés psicológico como responsable del inicio o de la aparición de brotes de psoriasis.(Al'Abadie MS et al, 1994)

A día de hoy no se sabe con exactitud cuál es el mecanismo por el cual el estrés puede inducir o agravar la psoriasis, pero parece que estaría en relación con la interacción de mastocitos con factores neurogénicos que potenciarían la inflamación neurogénica.

El estrés psicológico es capaz de inducir una redistribución de leucocitos con un aumento de células inflamatorias a nivel cutáneo, lo que puede exacerbar la psoriasis. Además, parece que en sujetos psoriásicos sometidos a estrés, hay una alteración del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y de la función del sistema simpático adrenal frente en comparación con sujetos sanos. (Hunter HJ et al, 2013)

En cuanto al papel de las infecciones como desencadenantes de la psoriasis, es bien conocido que las infecciones de vías respiratorias superiores, como las producidas por el estreptococco *beta* hemolítico son con frecuencia responsables de brotes de psoriasis en gotas, a través de exotoxinas del estreptococo que actúan

como superantígenos. *Staphylococcus aureus* y *Candida albicans* también pueden exacerbar la psoriasis mediante este mecanismo.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) puede inducir o agravar la psoriasis, especialmente en estadios terminales con recuentos de linfocitos CD4 por debajo de 100 céls/ mL. Se han propuesto varias teorías para explicar la paradoja de la aparición de la psoriasis en una enfermedad con depleción de linfocitos. Por un lado, parece que el VIH podría inducir directamente una proliferación de los queratinocitos. Otro mecanismo propuesto sería una mayor presencia de superantígenos, tanto de proteínas del virus VIH como de infecciones bacterianas y víricas, que estarían aumentadas en estos pacientes, el aumento del INF- γ y la alteración del balance CD4/CD8.

Los fármacos con mayor capacidad de empeorar o desencadenar la psoriasis son los betabloqueantes, el litio, los antimaláricos y los AINES.

Los betabloqueantes, en especial los no cardioselectivos, a través de un mecanismo de hipersensibilidad retardada inducen un descenso del adenosín monofostato cíclico (AMPC) a nivel de la epidermis con un incremento del *turnover* de los queratinocitos.

El litio actúa directamente bloqueando la adenilciclasa, lo que disminuye los niveles de AMPc en la epidermis e interrumpe la regulación de la diferenciación celular. Se ha visto que puede desencadenar tanto psoriasis en placas como psoriasis pustulosa y eritrodérmica.

Los antimaláricos pueden desencadenar psoriasis a través del bloqueo del metabolismo del ácido araquidónico.

Los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) inhiben la vía de la ciclooxigenasa por lo que se acumulan leucotrienos que pueden exacerbar la psoriasis.

Las tetraciclinas pueden provocar la psoriasis a través de la inhibición del AMPc o induciendo el fenómeno isomórfico (o de Koebner) debido a su potencial fotosensibilizante.

Otros fármacos que pueden exacerbar la psoriasis son: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), digoxina, clonidina, carbamacepina, ácido valproico, interferón, inhibidores de los canales del calcio, progesterona, morfina, acetazolamida, penicilina, yoduro potásico y el factor estimulante colonias granulocíticas entre otros.

Estudios recientes evidencian que el tabaco (Armstrong A.W *et al*, 2014) y el alcohol (Brenaut E. *et al*, 2013) también son factores de riesgo en el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad psoriásica.

1.4 Manifestaciones clínicas

La lesión elemental en la psoriasis es una placa eritematosa, bien delimitada, con formación de escamas plateadas, no adherentes, en superficie. Si retiramos la escama (raspado metódico de Brocq), veremos la aparición de un fino sangrado punteado por la presencia de capilares dilatados en dermis papilar. Este signo se denomina de forma clásica el signo de Auspitz o rocío hemorrágico (Gudjonsson J.E, 2008).

Las lesiones pueden variar en tamaño desde escasos milímetros, como ocurre en la psoriasis en gotas, a varios centímetros, y a veces pueden confluir formando grandes placas. En ocasiones las lesiones de psoriasis aparecen sobre zonas de piel que han sufrido traumatismos, lo que se denomina respuesta isomórfica o fenómeno de Koebner.

Las placas de psoriasis tienden a localizarse preferentemente de forma simétrica en las superficies extensoras, como codos y rodillas, aunque hay formas clínicas en las que predomina la afectación de pliegues como submamarios, axilar, interglúteo e inguinal, lo que se denomina psoriasis invertido y las placas son eritematosas, bien delimitadas, pero la descamación es mucho menos evidente. (Van de Kerkhof P, 2008)

En la cabeza es frecuente la afectación del cuero cabelludo sobretudo en la zona occipital, retroauricular y cercano a la línea de implantación del pelo, mientras que la afectación de la cara es poco frecuente.

Formas clínicas de la psoriasis:

Psoriasis vulgar

La psoriasis vulgar es la forma clásica, con grandes placas localizadas típicamente en superficies extensoras como en codos, rodillas y zona sacra. Es la forma clínica más frecuente, aproximadamente el 90% de los pacientes psoriásicos pertenecen a este grupo. Se han descrito dos formas según la edad de aparición. La psoriasis de inicio precoz o de tipo I (HLA-Cw6) y la tardía.

Psoriasis en gotas

Esta variante representa aproximadamente el 1.9% de los pacientes psoriásicos, aunque en niños y adolescentes es una forma de afectación bastante frecuente (Baker H *and* Wilkinson D.S, 1986). Consiste en la aparición brusca de pequeñas lesiones (de escasos milímetros a 1.5 cm) en zona superior del tronco y parte proximal de las extremidades, habitualmente tras un proceso infeccioso del tracto respiratorio superior. El responsable suele ser el estreptococo *beta* hemolítico. El pronóstico de la psoriasis en gotas es bueno, con desaparición de las lesiones en unas semanas o pocos meses, aunque en los adultos las lesiones pueden cronificarse.

Psoriasis palmo-plantar

Esta forma clínica se caracteriza por la afectación de palmas y plantas, con placas eritematosas y descamativas bien delimitadas y frecuentemente fisuradas. No presentan pústulas ni vesículas.

La psoriasis pustulosa generalizada (tipo Von Zumbusch), es una forma poco frecuente de psoriasis que aparece en pacientes con otras formas clínicas más habituales, como la psoriasis crónica en placas o la acrodermatitis continúa de Hallopeau, pero también

puede afectar a pacientes sin antecedentes de enfermedad psoriásica. Desencadenantes conocidos de esta forma clínica son la supresión brusca de tratamiento con corticoides orales, la hipocalcemia, el embarazo e infecciones. Se caracteriza por áreas eritematosas confluyentes con formación de pequeñas pústulas estériles que se descaman levemente pasados unos 2-3 días, a la vez que aparecen nuevas pústulas. Suele debutar de forma brusca y acompañarse de síntomas constitucionales (fiebre, malestar). Habitualmente respeta palmas y plantas. En ocasiones las pústulas adoptan una disposición anular en la periferia de lesiones previas.

La psoriasis pustulosa palmo-plantar, se caracteriza por la formación de pústulas estériles en palmas y plantas con afectación habitualmente simétrica. La enfermedad afecta sobretodo a adultos, especialmente en mujeres (80-90%) . Tiene un curso crónico recidivante y poca respuesta a los tratamientos habituales.

La acrodermatitis continúa de Hallopeau es una forma de psoriasis pustulosa localizada, con eritema y descamación de la parte distal de los dedos de manos. En ocasiones afecta también a los dedos de los pies. Se caracteriza por la formación pústulas en lecho ungueal que, con frecuencia, condiciona la pérdida de la uña e incluso atrofia de la falange distal con osteólisis.

La psoriasis eritrodérmica es una forma grave de psoriasis. Consiste en la afectación generalizada de toda la superficie cutánea con predominio de eritema y descamación fina y superficial. Puede ocurrir en pacientes con psoriasis vulgar en placas o psoriasis pustulosa, en las que la enfermedad se reagudiza y generaliza. Mas raramente puede aparecer en pacientes sin antecedentes de psoriasis.

Factores o estímulos que capaces de inducir una eritrodermia psoriásica pueden ser: quemaduras solares, interrupción de corticoides sistémicos, irritantes como alquitranes o infecciones.

En estos pacientes hay una pérdida transepidérmica importante de calor y agua debido a la vasodilatación generalizada. Suele producirse hipotermia, deshidratación y alteraciones en el balance hidroelectrolítico. También es frecuente la hipoproteinemia, que a veces condiciona edema en las extremidades. Si se mantienen en el tiempo estas alteraciones, puede llegar a producirse una insuficiencia cardiaca de alto gasto así como alteraciones de la función renal y hepática.

Psoriasis ungueal

Las alteraciones ungueales son muy frecuentes, sobretodo en pacientes que asocian artropatía psoriásica. Según series, entre el

10-78% de los psoriásicos presentan manifestaciones ungueales. Es más frecuente la afectación de las uñas de las manos que la de los pies. El hallazgo más común es el piqueteado ungueal, que consiste en la aparición de pequeños hoyuelos en la superficie de la uña, aunque no es una manifestación específica de la psoriasis, ya que podemos encontrarlo también en la alopecia areata. Se debe a pequeños focos de paraqueratosis que afectan a la matriz ungueal. Otras alteraciones ungueales típicas son la coloración amarillenta “en mancha de aceite”, las hemorragias estriadas, la hiperqueratosis subungueal y la onicólisis distal. (Van de Kerkhof P, 2008)

En la práctica clínica, para medir la afectación psoriásica de un paciente se utiliza el PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), una escala que valora de 0 a 4 el grado de infiltración, el eritema y la descamación de las placas. Para cada región corporal se calcula el porcentaje de afectación de superficie: cabeza, tronco, miembros superiores y miembros inferiores. Se obtiene una puntuación única entre 0 (no psoriasis), y 72 (psoriasis muy grave). (Fredriksson T and Pettersson U, 1978). (Tabla 2)

	Eritema	Descamación	Infiltración	Gravedad (A+B+C)	Área afectados	(DxE)	Peso	TOTAL (FxG)
	A	B	C	D	E	F	G	H
Cabeza	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4		0 1 2 3 4 5 6		0,1	
EES	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4		0 1 2 3 4 5 6		0,2	
Tronco	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4		0 1 2 3 4 5 6		0,3	
EEII	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4		0 1 2 3 4 5 6		0,4	
	0 = no afectación; 1 = leve; 2 = moderada; 3 = grave; 4 = muy grave				0 = 0%; 1 = 1-9%; 2 = 10-29%; 3 = 30-49%; 4 = 50-69%; 5 = 70-89%; 6 = 90-100%		PASI	(suma de las H)

Tabla 2. Cálculo del PASI (*Psoriasis Area Severity Index*)

Para la afectación ungueal se ha desarrollado el NPSI (*Nail Psoriasis Severity Index*), que divide la uña en cuatro cuadrantes. (Rich P and Scher R.K, 2003) Se valora la presencia de piqueteado, leuconiquia, puntos rojos en la lúnula, resquebrajamiento de la lámina, onicolisis, hemorragias en astilla, hiperqueratosis subungueal y mancha de aceite. La puntuación para cada alteración es: 0 si no está presente, 1 si está presente en un cuadrante, 2 si esta en dos cuadrantes, 3 si está en tres cuadrantes y cuatro si está en los 4. Se evalúa cada uña por separado y el NPSI es la suma de la puntuación de todas las uñas (valores entre 0 y 80 si se consideran las uñas de las manos y entre 0 y 160 si también se evalúan las de los pies).

1.5 Anatomía patológica

Los hallazgos anatomopatológicos característicos de la psoriasis son: a nivel epidérmico, acantosis y papilomatosis regular con adelgazamiento a nivel suprapapilar y presencia de paraqueratosis. Existe exocitosis de linfocitos y de neutrófilos, que pueden acumularse formando pústulas espongiiformes en el estrato espinoso y microabcesos en estrato córneo. En la dermis papilar típicamente encontraremos proliferación y dilatación de los capilares. (Rodríguez-Peralto J.L, 2007)

Según la forma clínica o el tiempo de evolución de la placa de psoriasis estos hallazgos pueden variar.

En lesiones maculares puntiformes precoces, se aprecia proliferación y dilatación de los capilares a nivel de la dermis papilar, que se encuentra edematosa, junto con extravasación de hematíes. En la epidermis suele haber acantosis y paraqueratosis leve, y los queratinocitos tienen una apariencia hinchada. En esta fase inicial de psoriasis todavía no observamos neutrófilos. Se ha visto que piel en apariencia normal, situada a unos 2-4 centímetros de placas activas en pacientes con un brote agudo de psoriasis en gotas, puede presentar alteraciones similares a las

que encontraríamos en una lesión psoriásica incipiente. (Gudjonsson J.E, 2008)

Si biopsiamos una placa de psoriasis activa, a nivel de la dermis papilar encontramos proliferación y dilación de los capilares, que adquieren una apariencia tortuosa, con un infiltrado perivascular superficial de linfocitos, macrófagos y neutrófilos. La epidermis presenta acantosis con focos de espongirosis en presencia de linfocitos y neutrófilos, junto con zonas de ausencia de la capa granulosa con paraqueratosis suprayacente. (Borrego L, 2004)

Los neutrófilos acumulados en áreas espongióticas a nivel de la capa espinosa reciben el nombre de pústulas espongiiformes de Kogoj. La acumulación de restos de neutrófilos en el estrato córneo paraqueratósico se definen como microabcesos de Munro, siendo ambos hallazgos clásicamente patognomónicos de psoriasis.

En una placa estable de psoriasis , aparece hiperplasia epidérmica regular con fusión de las crestas interpapilares a nivel de la capa basal y adelgazamiento del platillo suprapapilar. En dermis papilar los capilares están dilatados, tortuosos y elongados. Encontramos hiperqueratosis con focos de paraqueratosis, sobre áreas de epidermis en la que esta ausente la capa granulosa, así como micropústulas espongiiformes de Kogoj y microabcesos de Munro.

En la psoriasis invertida la paraqueratosis es poco evidente ya que existe poca descamación, y lo mismo ocurre en la eritrodermia psoriásica o en la psoriasis en gotas, donde la paraqueratosis es muy focal.

En la psoriasis pustulosa el hallazgo más característico es la acumulación de neutrófilos entre los queratinocitos y en el estrato córneo (pústulas espongiiformes de Kogoj), que presenta áreas de paraqueratosis.

1.6 Psoriasis y comorbilidades

Se habla de comorbilidad cuando estamos ante un trastorno que acompaña a una enfermedad primaria. Se denominan así a las afecciones que vienen a agregarse a la enfermedad principal pero que no se relacionan directamente con ella.

Implica la coexistencia de dos o más patologías médicas no relacionadas que pueden ocurrir en diferentes momentos y en uno o varios órganos.

Desde principios del siglo XX se sabe que la psoriasis se asocia a algunas comorbilidades, pero es en los últimos 10 ó 15 años, cuando las publicaciones que se centran en la psoriasis y sus comorbilidades se han multiplicado exponencialmente. Se ha pasado de considerar la psoriasis como una enfermedad meramente cutánea, a una enfermedad inflamatoria crónica sistémica, cuyas comorbilidades tienen incluso más repercusión desde el punto de vista sociosanitario que la propia enfermedad dermatológica.

Los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de la psoriasis han permitido explicar, en parte, la naturaleza de esta asociación, aunque en algunas ocasiones es difícil establecer la direccionalidad de las enfermedades coexistentes.

De una manera práctica, podemos clasificar las comorbilidades asociadas a la psoriasis teniendo en cuenta la patogenia, la alteración de la calidad de vida o si guardan relación con el propio tratamiento de la psoriasis (Puig-Sanz L, 2007). (Tabla 3)

Patogenia común:

- Artritis psoriásica
- Enfermedad de Crohn

Activación persistente de linfocitos T en la piel:

- Linfoma cutáneo de células T

Inflamación crónica cutánea/sistémica:

- Síndrome metabólico
- Esteatosis hepática no alcohólica

Relacionadas con alteración en la calidad de vida:

- Ansiedad/depresión
- Tabaquismo, enolismo

Relacionadas con el tratamiento:

- Nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, dislipemia, cáncer cutáneo

Tabla 3. Comorbilidades asociadas a la psoriasis (modificado de Puig-Sanz L, 2007)

1.6.1 Artropatía psoriásica

La afectación articular en pacientes con psoriasis es conocida desde hace años. Para el diagnóstico de artropatía psoriásica en un paciente con enfermedad articular inflamatoria se utilizan los criterios CASPAR (*Classification criteria for psoriatic arthritis*) (Taylor W *et al*, 2006), debiendo cumplir tres de los cinco criterios siguientes: psoriasis presente o pasada o historia familiar de psoriasis, onicopatía psoriásica, factor reumatoide negativo, dactilitis y formación ósea yuxtaarticular. (Tabla 4)

Los criterios CASPAR tienen una sensibilidad del 91.4% y una especificidad del 98.7%.

CASPAR, ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis	
1. Evidencia de psoriasis Presencia de psoriasis Historia familiar o personal de psoriasis	2 puntos ó 1 punto
2. Distrofia ungueal psoriásica Pitting, onicolisis, hiperqueratosis	1 punto
3. Factor reumatoide negativo	1 punto
4. Dactilitis Presencia o historia de dactilitis	1 punto
5. Evidencia radiológica de formación ósea yuxtaarticular en RX de manos/pies	1 punto

Tabla 4. Criterios CASPAR. Para cumplir los criterios CASPAR de artritis psoriásica se requiere enfermedad articular inflamatoria y tres o más puntos de las 5 categorías.

La prevalencia de artropatía psoriásica en pacientes con psoriasis se calcula en un 7%-30% según series y criterios aplicados. Habitualmente las lesiones cutáneas preceden a la afectación articular en años, aunque hay casos en los que la afectación articular aparece antes. En una minoría de pacientes la artropatía no se acompaña de lesiones cutáneas.

En un amplio estudio llevado a cabo por *The National Psoriasis Foundation* en el que se recogen datos de comorbilidades en 5604

pacientes (Armstrong A.W *et al*, 2012), la prevalencia de artropatía en pacientes con psoriasis leve, moderada y severa fue del 27.9%, 31.4% y 46.4% respectivamente. Un 86.3% de los pacientes desarrollaron la artropatía después de la afectación cutánea, el 8.8% debutaron con afectación cutánea y articular a la vez y sólo en el 3.3% de los casos la afectación articular precedió a la cutánea.

1.6.2 Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn y la psoriasis comparten un sustrato etiopatogénico en el que el FNT- α juega un papel fundamental. De hecho ambas patologías responden a fármacos anti-FNT. Son varios los estudios que demuestran una mayor prevalencia de enfermedad de Crohn en pacientes con psoriasis. En un estudio poblacional realizado en Alemania(Augustin M *et al*, 2010), se observó que los pacientes psoriásicos tienen mayor prevalencia de enfermedad de Crohn PR 2.06 IC 95% (1.84-2.31) y de colitis ulcerosa PR 1.9 IC 95% (1.72-2.11) que la población normal.

En otro estudio, los pacientes con enfermedad de Crohn tendrían un riesgo siete veces mayor de desarrollar psoriasis que la población general.(Christophers E, 2007)

1.6.3 Síndrome metabólico

En 1988 Reaven propuso el término “síndrome X” para la asociación de intolerancia a la glucosa, hipertensión, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia y niveles bajos de HDL (Reaven, 1988). En esta primera descripción no se tenía en cuenta la obesidad abdominal.

En 1989, Kaplan hablaba del “cuarteto de la muerte” para referirse a la asociación de intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, hipertensión y obesidad troncular. En los años sucesivos los criterios para hablar del síndrome metabólico se fueron perfilando. La *World Health Organization* (WHO) definió el síndrome metabólico como la asociación de intolerancia a la glucosa o diabetes (DM) junto con otros dos factores de riesgo como obesidad, dislipemia e hipertensión. (WHO 1999).

Finalmente la NCEP ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) definió los criterios del síndrome metabólico que actualmente se aplican en Estados Unidos y Europa (Grundy SM *et al*, 2004). (Tabla 5)

	WHO	NCEP ATP III
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	DM ó resistencia a insulina y más de dos criterios (abajo)	Más de tres criterios (abajo)
OBESIDAD	Índice cintura-cadera Hombre: > 0.9 Mujer: > 0.85 y/o IMC >30 kg/cm	Cintura Hombre: > 102 cm Mujer: >88 cm
TRIGLICÉRIDOS	> 150 mg/dL	>150 mg/dL o en tratamiento farmacológico
COLESTEROL HDL	Hombre:< 35 mg/dL Mujer: <39 mg/dL	Hombre: <40 md/dL Mujer: <50 mg/dL ó en tratamiento farmacológico
TENSIÓN ARTERIAL	>140/90 mmHg	>130 mmHg TAS >85 mmHg TAD ó en tratamiento farmacológico
GLUCEMIA	Glucemia en ayunas elevada o DM tipo 2	>100 mg/dL o en tratamiento farmacológico
MICROALBUMINURIA	>30 mg albúmina/g creatinina	

Tabla 5. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico. DM: *diabetes mellitus*; HDL: *high density lipoprotein*; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; NCEP ATP: *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*.

La presencia del síndrome metabólico confiere un riesgo cardiovascular mayor, que cada uno de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales por separado. Se ha comprobado que triplica el riesgo de DM de tipo II y duplica el riesgo de enfermedad cardiovascular (Zimmet P *et al*, 2005). Recientemente además, existen estudios epidemiológicos que relacionan el

síndrome metabólico con el cáncer de colon. (Cowe S *and* Hardy RW, 2006).

Se sabe que el tejido adiposo, especialmente el visceral, realiza funciones endocrinas que regulan el metabolismo de la glucosa y los lípidos, así como el tono vascular, la coagulación y la inflamación. El principal factor patogénico del síndrome metabólico es la obesidad abdominal, a través de la acción de ácidos grasos libres, angiotensina II y diversas adipocinas como son la adiponectina, la leptina, la IL-6, el TNF- α y el PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno 1) entre otras. (Ronti T *et al*, 2006).

Muchos son los estudios epidemiológicos que confirman la asociación entre psoriasis y síndrome metabólico. La psoriasis, como enfermedad inflamatoria crónica que es, se caracteriza por una serie de alteraciones inmunológicas y metabólicas que son capaces de inducir o potenciar el síndrome metabólico al igual que ocurre en la artritis reumatoide. (Wallberg-Jonsson S *et al*, 1999).

Sommer *et al*, 2006, realizaron un estudio con pacientes atendidos en un hospital en el que compararon pacientes psoriásicos con

pacientes con melanoma localizado. Tras estratificar por edad y sexo, encontraron un aumento de prevalencia de diabetes mellitus (OR 2.48), hipertensión arterial (OR 3.27), hiperlipemia (OR 2.09) y cardiopatía coronaria (OR 1.95) en el grupo de pacientes psoriásicos con respecto al grupo control. La prevalencia de síndrome metabólico que encontraron fue una OR 5.92; IC 95% 2.78-12.8, y estaba aumentada sobretodo en pacientes entre 40-49 años.

Otro estudio que compara pacientes dermatológicos atendidos en un hospital (338 casos de psoriasis vs. 334 controles) encuentra una mayor prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con psoriasis mayores de 40 años : OR 1.65 , 95% IC 1.16-2.35 , con respecto a los controles, tras ajustar por edad y sexo. Además no observan correlación entre la severidad de la psoriasis y la presencia de síndrome metabólico. (Gisondi P *et al*, 2007)

En un estudio poblacional realizado en Reino Unido (Neimann AL *et al*, 2006) con más de 130.000 pacientes con psoriasis, se observó una mayor prevalencia de diabetes, hipertensión, dislipemia, obesidad según el índice de masa corporal (IMC), y tabaquismo en pacientes con psoriasis que en la población general. Cuando se compara el grupo de psoriasis severa

(aquellos que reciben tratamiento sistémico) con el grupo de psoriasis leve-moderada (pacientes sin tratamiento sistémico), se encuentra mayor prevalencia de diabetes (OR 1.39; IC 95% 1.22-1.58) y obesidad (OR 1.47; IC 95% 1.32-1.63) en los pacientes con psoriasis severa. La asociación de la psoriasis severa a hipertensión y dislipemia es significativa aunque de menor magnitud.

Los autores concluyen que estos hallazgos ponen de manifiesto la asociación de la psoriasis con el síndrome metabólico, y que es más evidente en pacientes con psoriasis severa.

En un estudio publicado recientemente (Miller I.M *et al*, 2015) se compararon sujetos con psoriasis (36 provenientes de consulta hospitalaria y 860 de la población general), con sujetos no psoriásicos de la población general (14.016 sujetos). Los parámetros que se estudiaron fueron: síndrome metabólico (de acuerdo con los criterios de la NCEP-ATP III), hipertensión, diabetes, dislipemia (hipertrigliceridemia y disminución de HDL) y obesidad (general y abdominal). Los resultados obtenidos fueron ajustados por edad, sexo y hábito tabáquico.

Se halló una asociación significativa entre psoriasis y síndrome metabólico : OR 5.14 (2.47-10.69) en pacientes hospitalarios y OR 1.29 (1.09-1.53) en pacientes psoriásicos de la población general.

En cuanto a la diabetes, la asociación con psoriasis solo fue significativa en el grupo de los pacientes hospitalarios con una OR 4.55 (1,91-10.85).

Se encontró también asociación significativa entre hipertrigliceridemia y psoriasis en pacientes de hospital OR 4.34 (1.86-10.10) mientras que los niveles bajos de HDL se asociaron significativamente a psoriasis para ambos grupos : hospital OR 3.88 (1,96.-7.69) y OR 1.19 (1.01-1.42) en psoriásicos de la población general.

La obesidad general (según IMC) solo se asociaba a psoriasis, de forma significativa, en el grupo de pacientes hospitalarios. Si solo tenían en cuenta la obesidad abdominal la asociación era significativa en ambos grupos de psoriasis: pacientes psoriásicos hospitalarios OR 2.92 (1.45-5.88) y 1.34 (1.16-1.55) en psoriasis de la población general.

En cuanto a la hipertensión no se encontró una asociación estadísticamente significativa en ningún grupo de pacientes con psoriasis.

En este estudio de Miller es importante destacar que los pacientes provenientes de la consulta hospitalaria estaban todos en tratamiento con biológicos, lo que no permitiría comparar los resultados obtenidos con los de otros estudios, en los cuales los pacientes con psoriasis severa se definen como aquellos que

llevan tratamiento sistémico incluyendo ciclosporina, metotrexato, acitretino, biológicos y PUVA-terapia (psoralenos mas radiación ultravioleta A).

Como hemos visto, tanto estudios realizados con pacientes dermatológicos atendidos en consultas hospitalarias, como amplios estudios poblacionales, señalan la existencia de una asociación entre psoriasis y síndrome metabólico, si bien es difícil establecer la direccionalidad de esta relación.

1.7 Psoriasis y riesgo cardiovascular

Cuanto mas se avanza en el conocimiento de la etiopatogenia y las comorbilidades de la psoriasis más nos damos cuenta de que estamos ante una enfermedad sistémica cuya morbimortalidad es superior a lo que se conocía hace escasos años.

Al igual que sucede en otras enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, parece ser que los pacientes con psoriasis tienen una mortalidad aumentada con respecto a la población general, no ocurriendo lo mismo con la artritis psoriásica. (Ogdie A. *et al*, 2014)

En un estudio de cohortes realizado en Reino Unido utilizando el *General Practice Research Database* (GPRD), se analizaron las causas de mortalidad en pacientes con psoriasis severa (aquellos que recibían tratamiento sistémico incluyendo PUVA-terapia) en comparación con la población general. (Abuabara K *et al*, 2010)

Según los datos obtenidos, los pacientes con psoriasis mueren a una edad más temprana que la población general (media de edad de 73 vs. 79 años, $p < 0.001$). Dentro de las causas, la cardiovascular es la etiología más frecuente, con una HR 1.57 (IC 95% 1.26-1.96), pero también hay un aumento de riesgo estadísticamente significativo de mortalidad por enfermedades malignas, enfermedad respiratoria crónica, diabetes, demencia, infección y enfermedad renal (HR 1.41, 2.08, 2.86, 3.64, 1.65 y 4.37 respectivamente).

En otro estudio que utilizó también la GPRD, se comparó la mortalidad global de los pacientes con psoriasis moderada (sin tratamiento sistémico) y severa (con tratamiento sistémico) con la de la población general. Únicamente los pacientes con psoriasis severa presentaron un riesgo aumentado de mortalidad HR 1.5 (IC 95%, 1.37-1.7). (Gelfand J.M *et al*, 2007).

En un estudio descriptivo de cohortes basado también en datos del GPRD, se analizaron los factores de riesgo cardiovascular y los

eventos cardiovasculares adversos que aparecen después del diagnóstico de psoriasis y se compararon con sujetos de la población general estratificados por edad y sexo. (Kaye J.A *et al*, 2008). Los resultados obtenidos mostraron un mayor riesgo de desarrollar diabetes (HR 1.33 95% IC 1.25-1.42), hipertensión (HR 1.09; 95% IC 1.05–1.14), obesidad (HR 1.18; 95% IC 1.14–1.23) y dislipemia (HR 1.17; 95% IC 1.11–1.23) en el grupo de psoriasis con respecto al de la población general.

En cuanto a los eventos cardiovasculares adversos, en el grupo de psoriasis estaba aumentado el riesgo de infarto de miocardio (HR 1.21; 95% IC 1.10–1.32), angina (HR 1.20; 95% IC 1.12–1.29), arteriosclerosis (HR 1.28; 95% IC 1.10–1.48), enfermedad vascular periférica (HR 1.29; 95% IC 1.13–1.47) y accidente vascular cerebral (HR 1.12; 95% IC 1.00–1.25).

Con datos obtenidos del GPRD se estudió el riesgo de un episodio cardiovascular mayor (definido como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular no fatales y como muerte de etiología cardiovascular), en pacientes con psoriasis severa en comparación con la población general. Tras ajustar por edad, sexo, y factores de riesgo cardiovascular como diabetes, dislipemia, hipertensión y tabaquismo, la psoriasis severa aparecía como factor de riesgo

independiente para un episodio cardiovascular mayor HR 1.53 IC 95% (1.26-1.85). (Mehta N *et al*, 2011)

Hay estudios poblacionales amplios que apuntan a que el riesgo relativo de infarto de miocardio en pacientes con psoriasis es mayor entre los pacientes jóvenes. Para un paciente de 30 años con psoriasis moderada el RR es de 1.29 (IC 95% 1.14-1.46) y con psoriasis severa el RR es de 3.10 (IC 95% 1.98-4.86). El riesgo de infarto se atenúa con la edad pero se mantiene elevado incluso tras ajustar los factores de riesgo cardiovascular. (Gelfand J.M *et al*, 2006). (Figura 6)

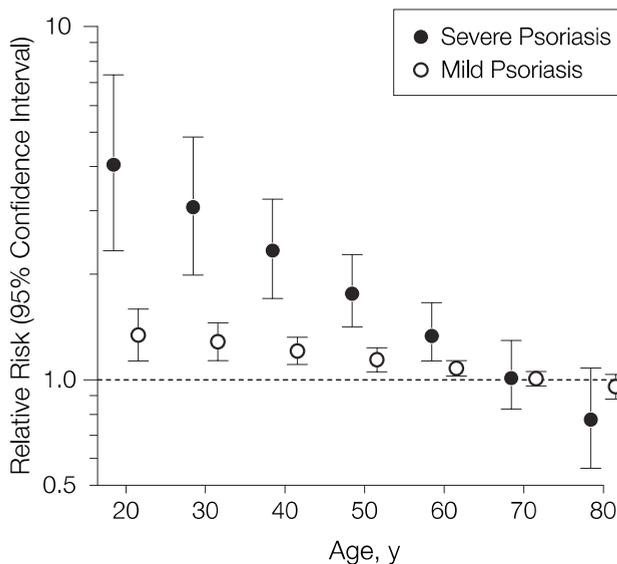


Figura 6. Riesgo relativo de infarto de miocardio ajustado por edad en pacientes con psoriasis. (Gelfand J.M *et al*, 2006)

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio poblacional transversal realizado en el área mediterránea, que apoya la existencia de un riesgo aumentado de enfermedad arterial coronaria isquémica en pacientes con psoriasis. (Mahiques-Santos L. *et al*, 2015)

En un reciente estudio en el que se comparó la presencia de psoriasis en pacientes con y sin enfermedad coronaria, se observó que la prevalencia de psoriasis era dos veces mayor en los pacientes con enfermedad coronaria en el análisis univariante (OR 2.64; IC 95% 1.42-4.88) y que la presencia de psoriasis, se asociaba significativamente a enfermedad de tres vasos (OR 3.07; IC 95% 1.50-6.25) frente a enfermedad de uno y dos vasos. (Picard D. *et al* , 2014)

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La psoriasis se considera, hoy en día, como una enfermedad inflamatoria crónica mediada por el sistema inmune, que afecta a un 2-3% de la población adulta. En su fisiopatología intervienen entre otros, la activación de células presentadoras de antígeno, así como la expansión y activación de linfocitos T *helper* tipo 1, 17 y 22, que condiciona un aumento de diversas citoquinas como el FNT- α , IFN- γ , Il-17 e Il-22 a nivel cutáneo.

Muchas de estas citoquinas inflamatorias se hallan presentes no solo a nivel cutáneo y articular, sino que a través del sistema circulatorio, actúan a nivel sistémico induciendo un estado de inflamación crónica.

La inflamación crónica Th1 y Th17 condiciona alteraciones metabólicas favorecedoras de la obesidad, diabetes, trombosis y arterioesclerosis. Por otra parte, las hormonas y moléculas inflamatorias que se encuentran aumentadas en la obesidad, la diabetes y la arteriosclerosis, pueden participar en la patogénesis de la psoriasis promoviendo un estado proinflamatorio que favorece tanto el desarrollo como la exacerbación de la psoriasis.

El mecanismo etiopatogénico que relacionaría psoriasis y enfermedad cardiovascular se fundamenta en la influencia de la inflamación crónica Th1 en el desarrollo y progresión de la placa de ateroma, debido a la acción de diversas moléculas

inflamatorias proaterogénicas, como el FNT- α , II-1,6,8,12,17,18, 23 e IFN- γ entre otras.

Por lo tanto en la psoriasis, al ser una enfermedad inflamatoria crónica, es evidente que deba existir un aumento del riesgo de enfermedad arterial coronaria isquémica, y así lo apoyan algunos estudios.

Además, hay trabajos que sugieren que la asociación de la psoriasis con factores de riesgo cardiovascular, ocurre de forma independiente.

Estas evidencias apoyaron la inclusión de la psoriasis como un factor de riesgo para la cardiopatía isquémica en las guías Europeas de prevención cardiovascular (*European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, 2012*).

Es importante tener datos basados nuestra población porque, tanto la enfermedad cardiovascular como los factores de riesgo cardiovascular clásicos, pueden verse modificados por factores dependientes del desarrollo socioeconómico y del estilo de vida propios de cada zona geográfica (dieta, sedentarismo etc..).

Actualmente hay bibliografía que relaciona la psoriasis con la enfermedad arterial coronaria isquémica en distintas poblaciones, pero son escasos los trabajos realizados sobre nuestra población mediterránea.

Por estas razones nos hemos propuesto los siguientes **objetivos**:

- 1.- Estimar la prevalencia de psoriasis en nuestra población.
- 2.- Conocer si la psoriasis se asocia con la enfermedad arterial coronaria isquémica (EACI) de manera independiente o no en nuestra población.
- 3.- Determinar la prevalencia de EACI en pacientes con psoriasis, comparándola con la prevalencia en el grupo control.
- 4.- Conocer la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (*diabetes mellitus*, obesidad, dislipemia, hipertensión y tabaquismo) en el grupo de psoriasis con respecto al grupo control.
- 5.- Determinar si existe asociación entre la psoriasis y cada uno de los factores de riesgo cardiovascular seleccionados.

3. MATERIAL Y MÉTODO

rumano (55.629 censados, el 49,5% del total de extranjeros), marroquí (18.245, 16,2%) y colombiano (4.540, 4%).

En cuanto a la distribución de la población, se encuentra repartida de manera muy desigual. La gran mayoría se localiza en Castellón de la Plana (30% de la población provincial) y su área metropolitana. La franja litoral del norte de Castellón también presenta unas concentraciones importantes de población (Vinaroz y Benicarló). Sin embargo el interior, más montañoso, se encuentra muy poco poblado, con densidades de población menores de 20 hab/km². Tras la capital, los municipios más poblados de la provincia (de más de 20.000 habitantes según el censo INE 2011) son: Villarreal, Burriana, Vall de Uxó, Vinaroz, Benicarló, Onda, y Almazora.

Sanitariamente, Castellón se divide en tres Departamentos de Salud, según la Orden de 12 de mayo de 2005 de la *Conselleria de Sanitat*. Estos tres departamentos son: Vinaroz, Castellón y La Plana. (Figura 8)

Cada Departamento integra la asistencia sanitaria tanto en Atención Primaria como Especializada y al frente del mismo, figura el principal centro hospitalario de esa zona geográfica.



Figura 8. Mapa sanitario de la Comunidad Valenciana. Distribución de los Departamentos de Salud. Fuente: Web *Conselleria de Sanitat Universal i Salut Publica*.

El Departamento de Vinaroz, que tiene como cabecera asistencial al Hospital de Vinaroz, se divide en siete zonas básicas de salud.

Al frente del Departamento de Castellón está el Hospital General Universitario de Castellón, del que dependen el Centro de

Especialidades *Jaume I*, 19 centros de salud y 39 consultorios auxiliares.

El Departamento de La Plana consta del Hospital Universitario de la Plana y nueve zonas básicas de salud. Se encarga de prestar asistencia sanitaria a 33 municipios de la provincia de Castellón correspondientes a las siguientes comarcas: *La Plana Baixa* y *Alt Millars*.

Para prestar esta asistencia cuenta con un Hospital ubicado en Villarreal (Hospital Universitario de la Plana), un Centro de Especialidades (Virgen de Gracia) situado también en Villarreal y se divide en 9 zonas de Salud con centros de salud ubicados en las poblaciones de Artana, *Betxí*, Burriana, Montanejos, Nules, Onda, Tales, la *Vall d'Uixò* y Villarreal.

Se excluyó del estudio la parte de la provincia de Castellón que pertenece al Departamento de Sagunto: Centros de Salud de Almenara y Segorbe. Estos habitantes (35.821 habitantes) se han excluido del número de habitantes totales de la provincia para realizar este estudio.

A fecha de 31 de diciembre 2012 se atendían, entre los tres Departamentos de Salud, un total de 582.635 habitantes: 94.309 de Vinaroz, 295.762 de Castellón y 192.564 de La Plana.

3.2 Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal de cohortes en el que se establecieron dos grupos: pacientes con psoriasis y, como grupo control, pacientes con nevus melanocíticos y neoplasias benignas de piel.

Para limitar posibles factores de confusión, se excluyeron del estudio a los pacientes que presentaban ambos diagnósticos: psoriasis y nevus melanocítico/ neoplasia benigna de piel.

3.3 Fuentes de datos

El decreto 126/1999, de 16 de agosto, del *Consell*, creó el Sistema de Información Poblacional (S.I.P), como registro administrativo de relación de los ciudadanos con los servicios de salud. Todos los ciudadanos que tengan o adquieran vecindad administrativa en cualquier municipio de la Comunidad Valenciana, les será de aplicación, habilitándose la tarjeta sanitaria como documento acreditativo del derecho a la protección de salud.

El Sistema de Información Poblacional (S.I.P) de la *Conselleria de Sanitat*, es el registro administrativo corporativo que contiene los datos de identificación, localización, asignación de recursos sanitarios asistenciales y de modalidad de aseguramiento de todas

las personas, españolas o extranjeras, que residan o se encuentren en la Comunidad Valenciana. Corresponde a la *Conselleria de Sanitat* la planificación, gestión, y evaluación del Sistema de Información Poblacional.

La aplicación Abucasis es un sistema para la gestión sanitaria desarrollada por Indra en el marco del proyecto ABUCASIS II de la *Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana*. El proyecto Abucasis-II tiene como objetivo la informatización de la asistencia ambulatoria en atención primaria y especializada, tanto en el ámbito de gestión de citas como en el de la creación de una historia clínica ambulatoria única e informatizada.

La aplicación Abucasis conecta los centros y los sistemas de información de atención primaria (Centros de Salud, Consultorios Auxiliares y Unidades de Apoyo de Atención Primaria) y especializada (Consultas Externas de hospitales y Centros de Especialidades) de forma integral, alrededor de la historia clínica electrónica única del ciudadano. La historia clínica de cualquier usuario se asocia a su número SIP lo que garantiza una historia única y unívoca en todo el ámbito asistencial de la Comunidad Valenciana .

No sólo da soporte a las funciones administrativas (citación, gestión de agendas, etc.), sino que Abucasis constituye ante todo, un sistema de gestión del proceso asistencial completo. Toda la

información clínica y administrativa del paciente está centralizada y disponible desde cualquier punto de la red asistencial pública, (consultorios, centros de salud, centros de especialidades y hospitales).

El uso de Abucasis supone la informatización de gran parte de las tareas que lleva a cabo el personal médico y sanitario, por lo que se debe asegurar tanto la validez jurídica de los documentos implicados, como la seguridad en las transacciones electrónicas que se producen. Para ello, la aplicación integra el uso de certificados digitales emitidos por la Autoridad de Certificación de la Comunidad Valenciana, y utiliza firma electrónica avanzada en cada uno de los pasos que refleja una actuación médica.

Desde el año 2006 la implantación del sistema Abucasis en la provincia de Castellón es del 100% en el caso de los dermatólogos, tanto a nivel ambulatorio como hospitalario. Consideramos que este hecho constituye una garantía de que el diagnóstico de psoriasis se encuentra correctamente registrado en la historia clínica electrónica del paciente.

3.4 CIE-9

Abucasis utiliza la clasificación CIE-9-MC, que es un acrónimo de Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión,

Modificación Clínica. Se trata de una clasificación de enfermedades y procedimientos, utilizada en la codificación de información clínica derivada de la asistencia sanitaria, principalmente en el entorno de hospitales y centros de atención médica especializada.

Para visitar y/o recetar al paciente es imprescindible asignar un diagnóstico codificado con el CIE-9-MC.

Para nuestro estudio seleccionamos los códigos CIE-9 correspondientes a: psoriasis (696), infarto agudo de miocardio (410, 411 y 412), *angor pectoris* (413), nevus no neoplásico (448.1) y neoplasia benigna de piel (216).

Consideramos la enfermedad arterial coronaria isquémica (EACI) como infarto agudo de miocardio y *angor pectoris*. (Guías Clínicas de la *European Society of Cardiology*)

A los diagnósticos de nevus no neoplásico y neoplasia benigna de piel los denominamos tumor cutáneo benigno (TCB).

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, se seleccionan los siguientes códigos CIE-9: *diabetes mellitus* (250), obesidad (278), trastorno del metabolismo de los lípidos (272), hipertensión arterial (401) y tabaquismo (V15.82). Para el estudio de psoriasis y factores de riesgo cardiovascular hemos diferenciado la hipercolesterolemia (272.0) y la hipertrigliceridemia (272.1)

porque, aunque ambos se codifican en el diagnóstico de trastorno del metabolismo de los lípidos, parece que su asociación con la psoriasis es diferente en cada caso.

Con respecto al tabaquismo señalar que, hasta el año 2014 sólo se recogía en la historia clínica en el caso de que el paciente solicitara ayuda para dejar de fumar. Actualmente es un dato que se recoge de forma sistemática.

3.5 Data Mart de SIA

Data Mart de SIA permite obtener los indicadores de gestión correspondientes a la actividad registrada en Abucasis. Existen dos tipos de consultas que pueden hacerse en Data Mart: las predefinidas y las no predefinidas.

En el caso de las predefinidas, existen una serie de indicadores ya conocidos que se solicitan al sistema con cierta periodicidad. Estas consultas se proporcionan ya construidas en el sistema.

Las consultas no predefinidas, solicitan indicadores no predefinidos sobre cualquiera de los datos existentes en el sistema. El usuario construye la consulta deseada como, fue en nuestro caso.

Tras ser aprobada la solicitud de información de datos del SIA, en primer lugar por el CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica) del Hospital Universitario de la Plana y después, por la Comisión Técnica Reguladora del acceso a la información del sistema de información de asistencia ambulatoria de la Agencia Valenciana de Salud, se extrajeron los datos procedentes del sistema de información asistencial ABUCASIS (Data Mart).

3.6 Análisis estadístico

Al tratarse de un estudio poblacional la potencia estadística es máxima, y no es preceptivo un cálculo del tamaño muestral. La estimación de individuos sobre los que se va a realizar el estudio se sitúa entorno a 565.878 habitantes de la provincia de Castellón.

Se efectúa en primer lugar un estudio descriptivo de las variables de la muestra y de la población del estudio.

Se realiza un análisis univariado para comparar proporciones entre muestras independientes (mediante el χ^2 de Pearson o el test exacto de Fischer) y, en función de los resultados, un análisis multivariado para ver si las variables estudiadas, son factores de riesgo independientes para la enfermedad arterial coronaria isquémica. Las variables continuas se analizan con el T-test si

siguen una distribución normal o con el test de Wilcoxon si no la siguen. Para determinar la hazard ratio global de los eventos cardíacos agudos en los pacientes con y sin psoriasis, se utiliza un test de Cox con un modelo de ajustado por edad y sexo.

Las diferencias de edad entre los grupos, se analizan mediante la prueba *t de Student* de muestras independientes, al asumir normalidad en la variable cuantitativa por el gran tamaño muestral de estudio.

Las comparaciones de tipo cualitativo se realizan mediante tablas de contingencia. Cuando la muestra es grande se utiliza el test de chi-cuadrado de Pearson. La prueba exacta de Fisher o la corrección de máxima verosimilitud se emplea cuando las muestras son consideradas pequeñas, y según se comparen dos o más grupos.

En todos los análisis anteriores se considera un nivel de seguridad de significación estadística de al menos el 95 %, es decir valores de $p < 0.05$.

Para estudiar los factores asociados a la EACI, se construye el modelo de regresión logística binaria en dos pasos.

1. En primer lugar se realizan los modelos univariantes, teniendo siempre como variable dependiente EACI, No vs. Sí, y el resto de variables independientes, mostrando en

todos los casos los valores del coeficiente β del modelo, el OR correspondiente y el IC al 95% del OR.

2. En segundo lugar, con aquellas variables que en el modelo univariante han obtenido un valor de significación $p < 0.2$ (para estudiar posibles valores de efecto multiplicativo entre las independientes) se realiza un modelo de pasos sucesivos hacia delante (Stepwise Forward), teniendo como valores de significación de entrada en el modelo (PIN) una probabilidad de $p < 0.1$ y como probabilidad de salida del mismo (POUT) un valor $p > 0.15$.

Todos los análisis se realizan con el software estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 19.0. Chicago: SPSS Inc.

4. RESULTADOS

4.1 Población de estudio

Se realizó un estudio transversal de la población de Castellón desde el año 2005 al 2012 con datos procedentes de Abucasis, a través de la aplicación Datamart. En concreto estudiamos la población atendida en los Departamentos de Salud de Vinaroz, Castellón y La Plana.

Como criterios de inclusión, se seleccionan a pacientes mayores de 20 años que presenten en su historia clínica el código CIE-9 de diagnóstico de: psoriasis (696), nevus no neoplásico (448.1) o neoplasia benigna de piel (216). A estos dos últimos los denominamos tumor cutáneo benigno (TCB).

Consideramos para el estudio de enfermedad arterial coronaria isquémica (EACI) los diagnósticos de infarto de miocardio (410, 411 y 412) y *angor pectoris* (413). (Guías Clínicas de la European Society of Cardiology)

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, se seleccionan los siguientes códigos CIE-9: diabetes mellitus (250), obesidad (278), dislipemia (trastorno del metabolismo de los lípidos: 272), hipertensión arterial (401) y tabaquismo (V15.82).

4.2 Descripción de la muestra. Características epidemiológicas

En total se obtuvieron datos de 31.631 pacientes. Se eliminaron del análisis los pacientes que presentan simultáneamente los diagnósticos de psoriasis y TCB para evitar factores de confusión, obteniéndose datos válidos de 31.106 pacientes.

4.2.1 Distribución por sexo

De los 31.106 pacientes que se incluyen finalmente en el estudio el 29,5% tienen psoriasis (9.181 pacientes) y el 70.5% (21.925 pacientes) corresponden a TCB.

En cuanto a la distribución por sexo, hay un total de 13.169 varones (42,3%) y 17.937 mujeres (57,7%).(Figura 9)

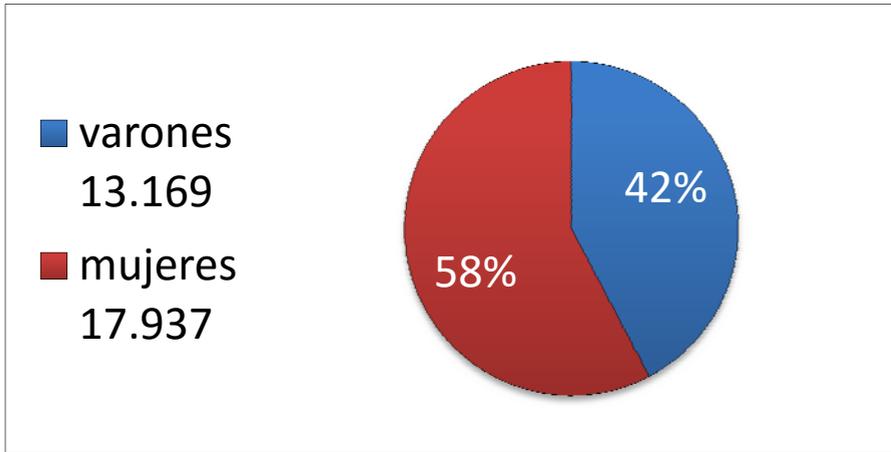


Figura 9. Distribución por sexo de los pacientes del estudio.

En el grupo con diagnóstico de psoriasis predominan los varones, con un 54,81% frente al 45,19% de mujeres.

De los pacientes con TCB un 62,89% son mujeres y un 37,11% son varones.

En cuanto a los pacientes con EACI, hay un claro predominio masculino: el 71% son varones y el 29% son mujeres, al contrario de lo que sucede en el grupo sin EACI, donde el 58% son mujeres y 42% son varones. (Figura 10)

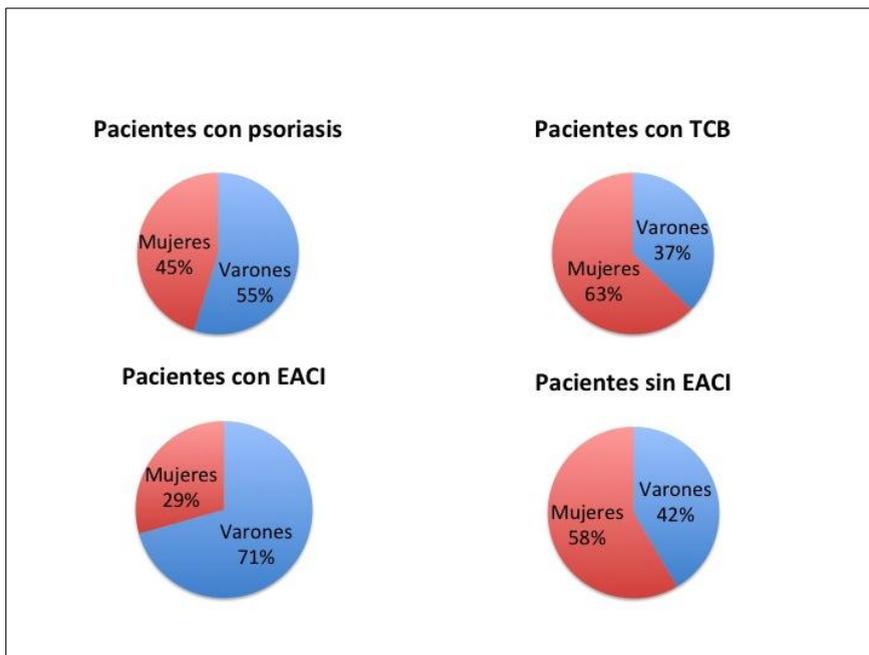


Figura 10. Distribución por sexo de los pacientes con psoriasis, con tumor cutáneo benigno (TCB), con enfermedad arterial coronaria isquémica (EACI) y sin EACI.

4.2.2 Distribución por edad

En cuanto a la edad, la media de los pacientes estudiados es de 47.9 ± 16.9 años.

Por sexos, la edad media en mujeres es de 47 años, mientras que en hombres es de 49 años. (Figura 11)

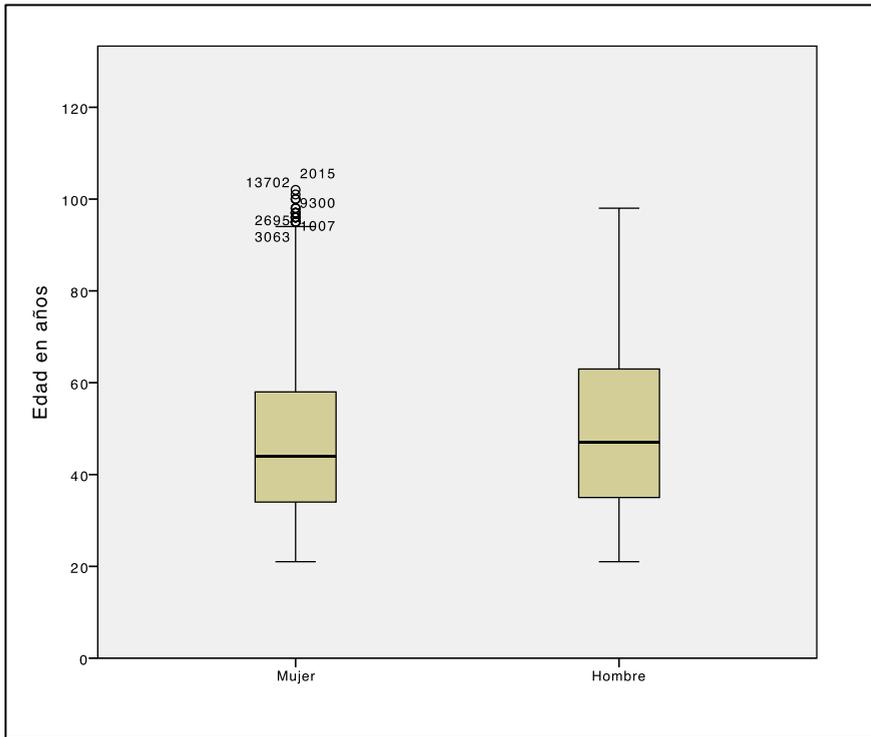


Figura 11. Diagrama de cajas de la edad en hombres y mujeres del estudio

En el grupo de pacientes con psoriasis la edad media es de 53.0 ± 17.0 años, mientras que en el grupo de TCB es de 45.6 ± 16.3 años ($p < 0,001$).

Los pacientes con EACI tienen una edad media superior a la de los pacientes sin EACI: 69.2 ± 12.0 años frente a 47.2 ± 16.6 años ($p < 0,001$). (Tabla 6)

	TCB	Psoriasis	p*	No EACI	EACI	P*
Edad (media ± d.t)	45,6±16,3	53,0±17,0	<0,001	47,2±16,6	69,2±12,0	<0,001

Tabla 6. Edad media de los pacientes en el grupo de psoriasis vs. TCB y EACI vs. no EACI. p*: significación; d.t: desviación típica

Estos resultados nos sugieren que hay que ajustar por edad y sexo las posibles relaciones que se encuentren entre psoriasis y EACI.

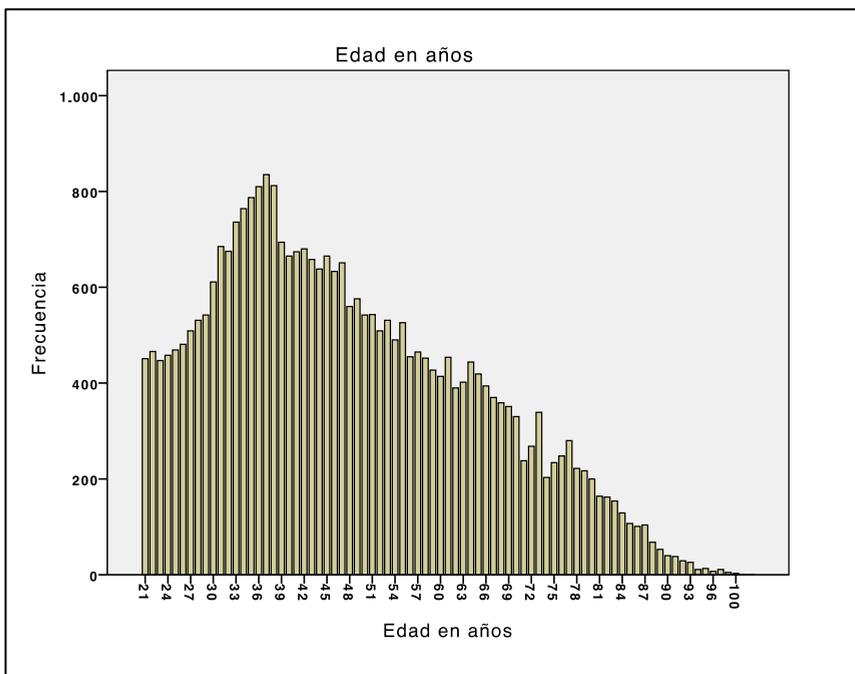


Figura 12. Diagrama de barras de frecuencia de edades en la muestra obtenida (psoriasis y tumor cutáneo benigno).

4.2.3 Prevalencia de psoriasis en la población

Con los datos extraídos del SIP (Sistema de Información Poblacional) sabemos que, a 31 de Diciembre 2012, la población mayor de 20 años de los tres Departamentos de Salud es de 462.122.

Dado que el número total de pacientes con psoriasis mayores de 20 años es de 9.706, incluyendo a los pacientes con diagnóstico de psoriasis y tumor cutáneo benigno, sabemos que la prevalencia de psoriasis en adultos en nuestra provincia es de 2,1%.

4.2.4 Factores de riesgo cardiovascular

En la tabla 7 podemos ver la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular en el grupo de pacientes con psoriasis y en el grupo con TCB.

Variable	Psoriasis n= 9181 N(%)	TCB n= 21925 N(%)
HTA	3075 (33,5)	4606 (21)
DM	1386 (15,1)	1437 (6,6)
Dislipemia	2494 (27,2)	4681 (21,4)
Obesidad	1017 (11,1)	1923 (8,8)
Tabaquismo	926 (10,1)	1881 (8,6)

Tabla 7. Frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis y con TCB. HTA: hipertensión arterial; DM: *diabetes mellitus*.

En el grupo de psoriasis hay (en orden de mayor a menor frecuencia) un 33,5% de pacientes con HTA, 27,2% con dislipemia, 15,1% con DM, 11,1% con obesidad y un 10,1% de tabaquismo.

En el grupo de pacientes con TCB la frecuencia de los factores de riesgo (ordenadas de mayor a menor) son: 21,4% de dislipemia, 21% de HTA, 8,8% de obesidad, 8,6% de tabaquismo y 6,6% de DM.

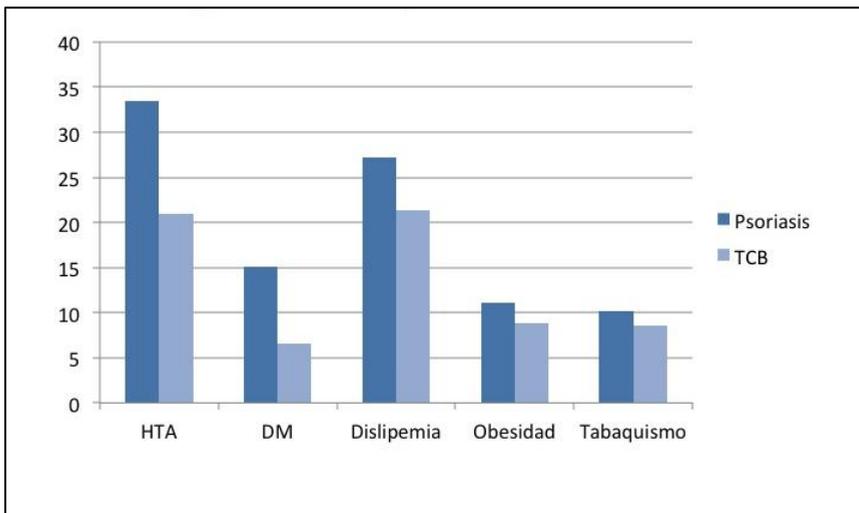


Figura 13. Frecuencias (en %) de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis y pacientes con TCB. HTA: hipertensión arterial; DM: *diabetes mellitus*.

Como vemos en el diagrama de barras, se observa mayor frecuencia de HTA, diabetes, dislipemia, obesidad y tabaquismo en el grupo de psoriasis, con respecto al grupo de TCB. (Figura 13)

No obstante, debemos tener en cuenta que existen diferencias de edad y sexo entre ambos grupos.

4.3 Psoriasis y EACI

En cuanto a la frecuencia de EACI en ambos grupos, encontramos que, en el grupo de psoriasis (n=9.181) es de 4,5% (n=417),

mientras que en el grupo de TCB (n=21.925) es de 2,1% (n=450).
(Figura 14)

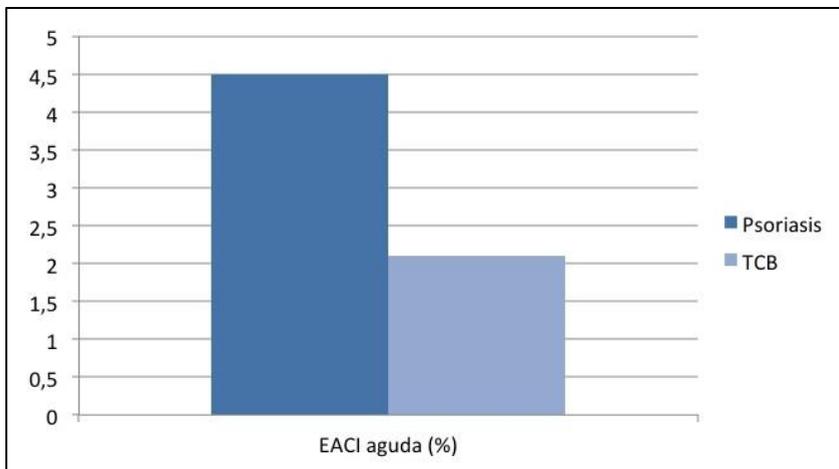


Figura 14. Frecuencia (en %) de EACI en pacientes con psoriasis y en pacientes con TCB.

4.3.1 Psoriasis y EACI. Análisis univariante

Se realizó un análisis de regresión logística univariante, ajustado por edad y sexo, con la EACI (no vs. si) como variable dependiente.

Como variables independientes se estudiaron: psoriasis, HTA, DM, dislipemia, tabaquismo y obesidad.(Tabla 8)

Variables independientes	OR	IC 95%	p*
Sexo (varón)	2,895	2,568-3,470	<0,001
Edad (años)	1,078	1,073-1,083	<0,001
Ajustados por edad y sexo:			
Psoriasis	1,214	1,053-1,399	0,007
HTA	2,397	2,028-2,835	<0,001
DM	2,705	2,328-3,143	<0,001
Dislipemia	3,025	2,619-3,495	<0,001
Tabaquismo	1,512	1,198-1,909	0,001
Obesidad	2,094	1,729-2,535	<0,001

Tabla 8. Análisis univariante con EACI como variable dependiente. OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; p*: significación; HTA: hipertensión arterial; DM: *diabetes mellitus*.

Encontramos asociación significativa ($p < 0.05$) con todas ellas, especialmente con la dislipemia OR 3,025 (IC 95%: 2,619-3,495), la diabetes OR 2,705 (IC 95%: 2,328-3,143) y la hipertensión OR 2,397 (IC 95% 2,028-2,835).

4.3.2 Psoriasis y EACI. Análisis multivariante

Con las variables en las que hemos obtenido un nivel de significación univariante < 0.2 (que son todas en este caso), se realiza un modelo de regresión logística multivariante por el método de pasos sucesivos hacia delante (*Stepwise forward*).

El análisis de regresión logística multivariante muestra la existencia de una relación independiente y significativa, entre la presencia de EACI y psoriasis ($p < 0,05$), ajustada por edad, sexo y el resto de factores de riesgo estudiados. (Tabla 9)

Variables independientes	β	OR	IC 95%	P*
Psoriasis	0,161	1,174	1,016-1,357	0,029
Sexo (varón)	1,085	2,958	2,532-3,455	<0,001
Edad (años)	0,061	1,063	1,057-1,069	<0,001
HTA	0,545	1,725	1,454-2,047	<0,001
DM	0,713	2,041	1,749-2,381	<0,001
Dislipemia	0,943	2,569	2,216-2,978	<0,001
Tabaquismo	0,230	1,259	0,991-1,600	0,059
Obesidad	0,324	1,382	1,131-1,689	0,002

Tabla 9. Análisis multivariante con EACI como variable dependiente. β : coeficiente *beta*; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; p*: significación; HTA: hipertensión arterial; DM: *diabetes mellitus*.

Los pacientes con psoriasis tienen un riesgo 1,174 veces mayor (IC 95%: 1,016-1,357) de presentar EACI con respecto a los pacientes con TCB.

Por otro lado, la mayoría de los factores de riesgo cardiovasculares también mostraron esta asociación independiente de manera estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

hipertensión OR 1,725 (IC 95% :1,454-2,047), diabetes OR 2,041 (IC 95% :1,749-2,381), dislipemia OR 2,569 (IC 95% : 2,216-2,978), obesidad OR 1,382 (IC 95% :1,131-1,689).

El tabaquismo fue el único factor de riesgo para el cual no se encontró una asociación estadísticamente significativa con la EACI: OR 1,258 (IC 95% 0,991-1,600), con $p=0.059$.

Para estudiar si el modelo es robusto a cambios en los valores de las variables, se realiza un análisis de bondad de ajuste de los residuos mediante el test de Hosmer-Lemeshow, obteniendo un valor de significación estadística $p=0.258$, lo que nos indica que tenemos un modelo fiable y robusto.

Es por lo tanto un buen modelo para el estudio de las relaciones entre las variables, y nos confirma, con una seguridad superior al 95%, que existe relación entre psoriasis y EACI ajustada por todos los factores de riesgo, la edad y el sexo.

4.4 Psoriasis y factores de riesgo cardiovascular

Hemos hallado que la psoriasis se asocia a la EACI de forma independiente. A continuación estudiamos la asociación entre la psoriasis y los diferentes factores de riesgo cardiovascular.

4.4.1 Análisis univariante

Realizamos un análisis univariante con Chi^2 para determinar la asociación de la psoriasis con las variables independientes seleccionadas. La edad, al ser una variable continua, se analiza mediante la prueba de U de Mann-Whitney de muestras independientes.

En el análisis univariante vemos que todas las variables estudiadas se asocian de forma significativa a la psoriasis. (Tabla 10)

Variables independientes	OR	IC 95%	P*
Edad (años) ♦	-	-	0,000
Sexo (varón)	1,652	1,594-1,709	0,000
HTA	1,536	1,483-1,589	0,000
Tabaco	1,131	1,069-1,196	0,000
Obesidad	1,193	1,132-1,257	0,000
Diabetes	1,782	1,709-1,858	0,000
Dislipemia	1,243	1,197-1,291	0,000
Hipercolesterolemia	1,182	1,132-1,234	0,000
Hipertrigliceridemia	1,377	1,273-1,490	0,000

Tabla 10. Análisis univariante con psoriasis como variable dependiente. (♦) La edad se analiza mediante la prueba U de Mann-Whitney. OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; p*: significación; HTA: hipertensión arterial.

4.4.2 Análisis multivariante

Con las variables en las que hemos obtenido un nivel de significación univariante <0.2 (que son todas en este caso) se realiza un modelo de regresión logística multivariante, por el método de pasos sucesivos hacia delante (*Stepwise forward*).

Variables independientes	β	OR	IC 95%	P*
Edad (años)	0,024	1,025	1,023-1,027	0,000
Sexo (varón)	0,664	1,942	1,845-2,043	0,000
HTA	-0,009	0,991	0,924-1,063	0,795
Tabaco	0,171	1,186	1,088-1,293	0,000
Obesidad	0,174	1,190	1,092-1,296	0,000
Diabetes	0,431	1,538	1,409-1,679	0,000
Dislipemia	-0,078	0,925	0,837-1,022	0,124
Hipercolesterolemia	-0.106	0,899	0,806-1,003	0,057
Hipertrigliceridemia	0,158	1,171	1,022-1,341	0,023

Tabla 11. Análisis multivariante con psoriasis como variable dependiente. β : coeficiente *beta*; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; p*: significación; HTA: hipertensión arterial.

Los resultados del análisis multivariante muestran que la psoriasis se asocia de forma significativa ($p < 0.05$) al tabaquismo OR 1,186 IC 95% (1,088-1,293), la obesidad OR 1,190 IC 95% (1,092-1,296), la diabetes OR 1,538 IC 95% (1,409-1,679) y la hipertrigliceridemia OR 1,171 IC 95% (1,022-1,341). (Tabla 11)

La hipertensión, la dislipemia y la hipercolesterolemia no alcanzaron valores estadísticamente significativos en el estudio multivariante.

5. DISCUSIÓN

5.1 Diseño del estudio

La mayor fuerza de este estudio reside en el gran tamaño de la muestra y en que se trataba de un estudio poblacional, de manera que incluía a pacientes con psoriasis leve, moderada y severa en la misma proporción que podemos encontrar en la realidad, por lo que los resultados de este estudio se pueden extrapolar a la población general.

Si bien es cierto que hay un pequeño porcentaje de la población que es atendido únicamente en la sanidad privada (MUFACE, MUGEJU, ISFAS), consideramos que la proporción de pacientes con psoriasis leve moderada y severa, debe ser similar a la de la población atendida por la sanidad pública, ya que se trata de una elección (sanidad pública vs privada) que depende de la empresa/actividad profesional del paciente.

Por otro lado, los pacientes atendidos en la sanidad pública que tienen además un seguro médico privado, o que son atendidos en consultas médicas privadas, suelen acudir a su médico de atención primaria para obtener las recetas, por lo que el diagnóstico de psoriasis queda incluido forzosamente en la historia clínica.

Se han hecho muchos estudios con un tamaño muestral adecuado pero basados en datos de pacientes atendidos en hospitales, por lo que existe un sesgo de selección de pacientes con psoriasis severa y moderada en detrimento de la psoriasis leve, lo que no ocurre en nuestro estudio, ya que incluye a pacientes atendidos tanto en el hospital y como en el ambulatorio.

Otra de las ventajas de utilizar los datos recogidos a través del programa ABUCASIS, es que tanto el médico de atención primaria como los especialistas registran datos en la historia clínica del paciente. En la provincia de Castellón en concreto, el 100% de los dermatólogos utilizan este recurso desde el año 2006, por lo que si bien puede haber algún diagnóstico erróneo de psoriasis por parte del médico de atención primaria, los diagnósticos del especialista se encuentran siempre registrados en la historia clínica.

En varios estudios poblacionales realizados, como los basados en el GPRD (*General Practice Disease Research Database*) , tienen la limitación de que emplean una base de datos donde el médico general es el único que accede a la historia clínica. Incluso se han hecho estudios en los que los datos son recopilados por “personal entrenado” no médico, o en los que el diagnóstico de psoriasis es

autorreportado por el paciente, por lo que sin duda pueden haber errores y sesgos.

En nuestro estudio hay menos sesgos porque los diagnósticos han sido recogidos siempre por personal médico, bien sea el médico de atención primaria o por el especialista.

Otros estudios publicados se basan en datos de pacientes atendidos por las aseguradoras de salud, por lo que sólo los pacientes con posibilidades económicas, peor salud, o en ciertas franjas de edad, quedan reflejados en estas bases de datos, al contrario de lo que sucede en nuestro sistema sanitario, donde la atención es prácticamente universal y el uso del programa ABUCASIS y el SIP abarca casi al 100% de la población.

En nuestro estudio hemos comparado pacientes psoriásicos con pacientes diagnosticados de neoplasia benigna de piel/nevus melanocítico (tumor cutáneo benigno), ya que se trata de una patología no inflamatoria ni sistémica, que afecta a todos los grupos de edad y que, con frecuencia, es remitida al dermatólogo para valoración, por lo que si además el paciente tiene psoriasis se refleja también en la historia.

Hemos eliminado del estudio a los pacientes que presentaban ambos diagnósticos de psoriasis y TCB para evitar factores de confusión. Consideramos que el sesgo que esto puede producir es mínimo.

Dado que la psoriasis tiene un origen multifactorial (genético, inmunológico y ambiental) es importante tener datos basados nuestra población.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de EACI entre varios países europeos, por lo que se recomienda considerar la zona geográfica en la que se quiere valorar el riesgo cardiovascular. (Conroy R, 2003)

En España en concreto, se han llevado a cabo estudios de riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis, pero únicamente con pacientes atendidos a nivel hospitalario, por lo que la enfermedad psoriásica que presentan es más severa. (Fernandez-Torres R *et al*, 2013)

En cuanto a limitaciones del estudio, en el caso del tabaquismo es un dato que se recoge por protocolo desde el año 2014, pero en el momento de realizar el estudio solo se hacía en caso de que el paciente consultara para dejar de fumar, lo supone un sesgo de codificación. Creemos que es el motivo por el cual en el estudio

multivariante de EACI en pacientes con psoriasis vs pacientes con TCB, el hábito tabáquico no alcanzara significación estadística.

En el caso del diagnóstico obesidad, tampoco se recoge en la historia clínica por protocolo y cuando se hace, solo se tiene en cuenta el IMC. Sería interesante recoger de forma sistemática tanto el IMC como el perímetro abdominal en todos los pacientes atendidos, para poder realizar estudios epidemiológicos más precisos.

En nuestro estudio, no podemos demostrar causalidad al ser un análisis transversal, por lo que son necesarios estudios longitudinales para explorar la relación temporal de estas asociaciones.

La prevalencia de la psoriasis es de un 2-3% en España y, para la zona mediterránea en concreto, se estima en un 2.2 (1,8-2,6) (Ferrandiz C. *et al*,2001). En nuestro estudio hemos obtenido una prevalencia del 2,1% en la provincia de Castellón, similar al anterior autor. Nuestra prevalencia es en sujetos mayores de 20 años, lo que supone que un gran número de pacientes estarán expuestos a EACI y otras comorbilidades importantes desde el punto de vista sociosanitario, y nos planteamos si el tratamiento

temprano de la psoriasis puede prevenir el desarrollo de EACI y de los demás factores de riesgo cardiovascular, y si la prevención y tratamiento de la obesidad, diabetes, hipertensión, dislipemia y tabaquismo modifican la aparición o el curso de la psoriasis.

5.2 Psoriasis y EACI

En el estudio llevado a cabo en nuestra población, hemos hallado que la psoriasis (incluimos formas leve, moderada y severa en las proporciones que se dan en la realidad) es un factor de riesgo independiente para la EACI.

Son muchos los estudios llevados a cabo para ver si existe relación entre la psoriasis y la enfermedad cardiovascular, y los resultados a veces han sido dispares. Mientras unos autores demuestran que existe asociación entre psoriasis y enfermedad cardiovascular como nosotros hemos obtenido y coincidimos con Kaye J.A *et al*, 2008, Mehta NN *et al*, 2011, Gelfand J.M *et al*, 2006, otros autores lo descartan, como Brauchii YB *et al*, 2009 y Wakkee M *et al*, 2010.

A veces es difícil comparar unos estudios con otros por la diferente metodología empleada. Por ejemplo el concepto de enfermedad cardiovascular es diferente en cada estudio: algunos incluyen accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, angina e infarto dentro de la definición, mientras que otros estudian el infarto agudo de miocardio (Gelfand J.M *et al*,2006) o incluso la presencia o no de enfermedad arterial coronaria arteriosclerótica en pruebas de imagen (Ludwig R.J *et al*, 2007)

Nosotros hemos decidido centrarnos únicamente en la EACI, que engloba *angor pectoris* e infarto agudo de miocardio, ya que recientemente las Guías Europeas de prevención cardiovascular han incluido a la psoriasis como factor de riesgo para la cardiopatía isquémica, al igual que ha sucedido con el lupus eritematoso y la artritis reumatoide.

Los diferentes resultados según estudios también pueden deberse a diferencias en la severidad de la afectación psoriásica de los pacientes. Por un lado tenemos los estudios poblacionales, que recogen formas leves, moderadas y severas de psoriasis, mientras que los estudios sobre pacientes atendidos en hospitales de referencia únicamente recogen formas moderadas y severas de psoriasis.

Son varios los estudios que han encontrado que esta asociación positiva entre psoriasis y enfermedades cardiovasculares, guarda relación con la gravedad y/o duración de la enfermedad psoriásica, de forma que los pacientes con psoriasis severa o de mayor tiempo de evolución, presentan un mayor riesgo de sufrir eventos cardiovasculares adversos. (Gelfand JM, Neimann J *et al*, 2006) (Rocha-Pereira P,2001) (Christophers E, 2006)

En nuestro estudio no hacemos diferencia entre psoriasis leve, moderada o severa. Hemos hallado que la enfermedad psoriásica en nuestra población, sin importar el grado de severidad, es un factor de riesgo independiente para la EACI.

5.3 Psoriasis y factores de riesgo cardiovascular

5.3.1 Psoriasis y obesidad.

En nuestro estudio, a pesar de que la obesidad no se codifica de forma rutinaria en la historia clínica, encontramos asociación entre la obesidad y la psoriasis. Esta asociación es estadísticamente significativa tanto en el análisis univariante como en el multivariante: OR 1,190 IC 95% (1,092-1,296).

No pudimos determinar si la obesidad es según el índice de masa corporal (IMC) o por el perímetro abdominal, ya que en el programa Abucasis, no se hace diferencia entre ambos tipos de obesidad.

Hay estudios poblacionales (Miller I.M, 2015) en los que, al hacer distinción entre ambos tipos de obesidad, se observaba que la obesidad general (según el IMC) sólo se encuentra asociada de forma significativa en el grupo de pacientes con psoriasis atendidos a nivel hospitalario, mientras que si tenemos en cuenta la obesidad abdominal, la asociación es significativa en ambos grupos de psoriásicos: los hospitalarios (OR 2.92 IC 95% :1.45-5.88) y los de la población general (OR 1.34 IC 95%: 1.16-1.55).

Sería pues interesante que, de forma rutinaria, se recogieran en el historial clínico tanto el IMC como el perímetro abdominal para estudios futuros.

5.3.2 Psoriasis y *diabetes mellitus*

En nuestro estudio hemos encontrado que la diabetes se asocia de manera estadísticamente significativa a la psoriasis tanto en el análisis univariante como en el multivariante.

Algunos estudios como el de Miller I.M, 2015, han encontrado que la diabetes (sin especificar) se asocia a psoriasis únicamente en el grupo de pacientes atendidos a nivel hospitalario. Cuando estudian qué ocurre con los pacientes en tratamiento con insulina con respecto a los tratados con antidiabéticos orales, encuentran que la DMNID (*diabetes mellitus* no insulino dependiente) se asocia a la psoriasis en ambos grupos de pacientes, mientras que la DMID (*diabetes mellitus* insulino dependiente) solo se asocia a los pacientes hospitalarios.

En nuestro caso no hacemos distinción entre la DMID y la DMNID.

En un estudio prospectivo sobre enfermeras de Estados Unidos, encuentran que la psoriasis incrementa el riesgo de desarrollar diabetes, incluso después de controlar otros factores como edad, IMC, hábito tabáquico y consumo de alcohol. Ninguna de las pacientes presentó diabetes de tipo I. (Qureshi A, 2009)

5.3.3 Psoriasis y dislipemia

En cuanto a la dislipemia, en el análisis multivariante de nuestro estudio, no hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre la psoriasis y la dislipemia (que corresponde al trastorno del metabolismo de los lípidos en general).

Al diferenciar entre hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, encontramos que la hipertrigliceridemia muestra asociación estadísticamente significativa con la psoriasis con OR 1,171 IC 95% (1,022-1,341).

La hipercolesterolemia en cambio, no alcanza valores estadísticamente significativos (aunque se aproximan mucho), en el análisis multivariante.

Son muchas las publicaciones sobre el perfil de lípidos en sangre de pacientes psoriásicos, tanto de forma aislada como dentro del estudio del síndrome metabólico y, en la mayoría de ellas, se encuentra una asociación significativa entre niveles elevados de colesterol total, colesterol LDL y/o triglicéridos en pacientes psoriásicos en comparación con sujetos sanos. (Gisondi P. *et al* , 2007)(Cohen A.D *et al*, 2008)(Dreiherr J, 2008)

También se ha visto asociación entre niveles bajos de colesterol HDL y psoriasis (Rocha –Pereira P, 2001)(Dreiherr J, 2008), lo cual es importante desde el punto de vista de la relación de la psoriasis con la enfermedad cardiovascular, porque hay una relación inversa entre los niveles de HDL y el desarrollo de arteriosclerosis. (Pietrzak A *et al*, 2010)

Esto se explicaría porque en las enfermedades inflamatorias, como es la psoriasis, se observan niveles bajos de colesterol HDL. Parece que el mecanismo subyacente sería el aumento de la secreción de la fosfolipasa A2 grupo IIA, un reactante de fase secretado por los hepatocitos y células de músculo liso de las arterias en respuesta a diversas citocinas como el IFN- γ y el FNT- α (Hurt-Camejo *et al*,2001). La secreción de fosfolipasa A2 grupo IIA se asocia con niveles bajos de colesterol HDL en sangre y alteraciones en la composición de las lipoproteínas, junto con un aumento de los depósitos lipídicos en las paredes de la aorta. Así pues, la

fosfolipasa A2 grupo IIA parece un posible nexo de unión entre la psoriasis y la EACI, pero se requieren más estudios para explorar esta hipótesis.

Muchos autores han sugerido que los niveles de lípidos pueden verse alterados por los fármacos empleados en el tratamiento de la psoriasis, en particular la acitretina y la ciclosporina, pero son muy pocos los estudios que reflejen el tratamiento que llevan los pacientes para poder comparar si hay diferencias significativas en el perfil lipídico de pacientes psoriásicos según su tratamiento (acitretina, ciclosporina, PUVA, metotrexato ó biológicos). Esto no sucede en nuestro estudio, ya que incluye pacientes con psoriasis leve, moderada y severa.

En un reciente artículo, se analizan entre otras las variables de hipertrigliceridemia y niveles de HDL en pacientes con psoriasis y en pacientes sanos. El grupo de pacientes con psoriasis estaba constituido por pacientes atendidos en el hospital, que estaban en tratamiento con biológicos, y pacientes diagnosticados de psoriasis de la población general (diagnóstico autorreportado).

Encontraron que sólo los pacientes hospitalarios presentaban asociación significativa con hipertrigliceridemia , mientras que los niveles bajos de colesterol HDL se asociaban significativamente a la psoriasis en los pacientes del hospital y de la población general. (Miller I.M, 2015)

Nosotros en cambio encontramos que la hipertrigliceridemia se asocia a la enfermedad psoriásica en general, sin tener en cuenta el grado de severidad.

5.3.4 Psoriasis e hipertensión arterial

En nuestro estudio hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre psoriasis e hipertensión arterial en el análisis univariante pero, al hacer el análisis de regresión multivariante , la asociación ha dejado de ser significativa.

El estudio de Miller I.M, 2015, que analiza pacientes psoriásicos atendidos en el hospital en tratamiento con biológicos y psoriásicos de la población general, tampoco encuentra asociación estadísticamente significativa entre HTA y psoriasis en ninguno de los grupos.

Por otro lado, son numerosos los trabajos que encuentran asociación entre hipertensión y psoriasis.

En un estudio de casos y controles llevado a cabo en España (Armesto S. *et al*, 2012), la prevalencia de hipertensión fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con psoriasis

que en el grupo control, incluso después de controlar posibles factores de riesgo para hipertensión. En este estudio los paciente provenían de centros hospitalarios, por lo que su psoriasis debía ser en su mayoría de moderada a grave.

En nuestro caso, dado que son pacientes de la población general, la posible influencia de la gravedad de la enfermedad en la aparición de la hipertensión, está minimizada.

En cuanto a la relación de causalidad entre psoriasis e hipertensión, un extenso estudio prospectivo (Wu S. *et al*,2014) llevado a cabo con enfermeras en Estados Unidos, encuentra que las mujeres hipertensas tiene más riesgo de desarrollar psoriasis. Llama la atención que tienen mayor riesgo aquellas que no llevan tratamiento hipotensor.

En el grupo de mujeres tratadas con fármacos hipotensores, solo los betabloqueantes aumentan el riesgo de desarrollar psoriasis, pero sólo tras más de 6 años de tratamiento.

La única desventaja de este estudio es que solamente participan mujeres, por lo que no podemos extrapolar estos datos a la población general.

5.2.5 Psoriasis y tabaquismo

En cuanto al hábito tabáquico, pese a ser un dato que no se recogía de forma sistemática en la historia clínica del paciente, encontramos que existe una asociación significativa entre la psoriasis el hábito tabáquico, tanto en el análisis univariante como el multivariante.

Por las características del diseño de nuestro estudio, no podemos saber si la psoriasis es causa o consecuencia del tabaquismo.

Un exhaustivo trabajo que analiza las publicaciones sobre la psoriasis y el tabaquismo (Armstrong A.W *et al*, 2014), llega a la conclusión de que los psoriásicos fuman más que la población normal. Además, el hábito tabáquico se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de psoriasis de manera proporcional al número de cigarrillos fumados al día, y de los años de duración del tabaquismo. (Li W *et al*, 2012)

Como posible mecanismo patogénico, se propone que el tabaco induce estrés oxidativo, aumenta los radicales libres, disminuye la concentración de antioxidantes en plasma y produce alteraciones a nivel del endotelio.

El daño producido los radicales libres, sumado a la acción de la nicotina, que es capaz de inducir aumento de interleuquinas 12 y

2, FNT e INF- γ , favorecería la aparición de la psoriasis en pacientes genéticamente predispuestos. (Armstrong A.W *et al*, 2014)

6. CONCLUSIONES

1.- La prevalencia de psoriasis en la población adulta (>20 años) de la provincia de Castellón es de 2,1%.

2.- En nuestro grupo de estudio la psoriasis es un factor de riesgo independiente para la enfermedad arterial coronaria isquémica (EACI), y aumenta en 1,174 veces la posibilidad de presentar EACI.

3.- La enfermedad psoriásica, sin tener en cuenta el grado de severidad, es un factor de riesgo independiente para EACI.

4.- En nuestra población estudiada hemos hallado asociación independiente, estadísticamente significativa, entre la psoriasis y los factores de riesgo cardiovascular: tabaquismo, obesidad, diabetes e hipertrigliceridemia en comparación con el grupo control.

5.- Se necesitarían futuros estudios longitudinales para establecer la relación temporal (direccionalidad) de estas asociaciones.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Abdel-Hafez K, Abdel-Aty MA, Hofny ERM. Prevalence of skin diseases in rural areas of Assiut Governorate, Upper Egypt. *Int J Dermatol* 2003; 42:887–92
- 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 United Kingdom. *Br J Dermatol* 2010;163:586-92.
- Al'Abadie MS, Kent GG, Gawkrödger DJ. The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. *Br J Dermatol*. 1994;130:199–203
- Armesto S, Coto-Segura P, Osuna C.G, Camblor P.M, Santos-Juanes J. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *J EADV* 2012; 26: 785-788
- Armstrong AW, Schupp C, Bebo B. Psoriasis comorbidities: results from the National Psoriasis Foundation surveys 2003 to 2011. *Dermatology* 2012;255(2):121-6.
- Armstrong A.W, Harskamp C.T, Dhillon J.S , Armstrong E.J. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2014; 170: 304-314
- Asumalahti K, Veal C, Laitinen T et al. Coding haplotype analysis supports HCR as the putative susceptibility gene for psoriasis at the MHC PSORS1 locus. *Hum Mol Genet* 2002;11: 589–597.
- Augustin M, Glaeske G, Radtke MA et al. (2010) Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol* 162:633–6
- Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Comorbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of

health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol.* 2010 Mar;90(2):147-51.

-Baker H, Wilkinson DS. Psoriasis. En: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG (eds). *Textbook of Dermatology*. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1986 p 1315-67

-Bo K, Thoresen M, Dalgard F (2008) Smokers report more psoriasis, but not atopic dermatitis or hand eczema: results from a Norwegian population survey among adults. *Dermatology* 216:40–5

-Borrego Hernando L. Enfermedades papuloescamosas y pustulosas. En: Iglesias Díez L, Guerra Tapia A, Ortiz Romero P.L. *Tratado de Dermatología*. 2ª edición. McGraw-Hill Interamericana. 2004 p 467-474

-Braathen LR, Botten G, Bjerkedal T (1989) Prevalence of psoriasis in Norway. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 142:5–8

-Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, Barnetche T, Paul C, Richard MA, Joly P, Le Maître M, Aractingi S, Aubin F, Cribier B, Jullien D, Ortonne JP, Misery L. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Aug;27 Suppl 3:30-5

-Brocq, L. (1907). Psoriasis. En: *Traité élémentaire de Dermatologie Pratique comprenant les syphilides cutanées*. Tome premier. (pp 338-341). Octave Doin, Éditeur. Paris

-Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007 Nov-Dec; 25(6):529-34.

-Convit J (1963) Investigation of Incidence of Psoriasis Among Latin American Indians. Washington, 1962

-Cooperative Psoriasis Study Group. Distribution of psoriasis in China: A nationwide screening in 1984. Chinese Journal of Dermatology 1986; 19:253–62

-Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer? Am J Pathol. 2006;169:1505-22.

-Darier, J. (1928). Dermatoses érythémato-squameuses. En: Précis de Dermatologie. Collection de Précis Médicaux. (pp 126-131) .Masson et C. Éditeurs. Paris

-Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, Emery P, Barker JN, van de Kerkhof P, Ståhle M, Nestle FO, Girolomoni G, Krueger JG. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and comorbid conditions. J Invest Dermatol. 2010 Jul;130(7):1785-96

-Dreiherr J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen A.D. Psoriasis and dyslipidaemia: a population-based study. Acta Derm Venereol 2008; 88: 561-565

-Duperrat B. (1959). Psoriasis. En: Précis de Dermatologie. (pp 69-70). Masson et C. Éditeurs. Paris.

-eCIE9MC. Edición electrónica de la CIE-9-MC. 9ª Edición (Enero 2014). CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE ENFERMEDADES 9.ª REVISIÓN, MODIFICACIÓN CLÍNICA© Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. www.msssi.gob.es

-European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) . Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/33/13/1635.full.pdf>

- Falk ES, Vandbakk O. Prevalence of psoriasis in a Norwegian Lapp population. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1993; 182:6–9
- Ferrandiz C, Bordas X, Garcia-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: Phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:20-3.
- Ferrándiz C, Carrascosa J.M, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes Biológicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105(5):504-509
- Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis, oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157(4):238-44.
- Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB et al. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom—a population-based study. *Arch Dermatol* 2005; 141:1537–41
- Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *J Am Med Assoc* 2006; 296: 1735–1741.
- 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; 143:1493–9.
- Gibbs SAM. Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania. *Int J Dermatol* 1996 ;35:633–9
- Gisoni P, Tessari G, Conti A et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case–control study. *Br J Dermatol* 2007; 157:68–73.
- Griffiths CEM, Barker JNWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-271.

-Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lefant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-8.

-Gudjonsson J.E, Elder J.T. Psoriasis. En: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D. Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General*. 7ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 2008. Tomo 1. p 169-193

-Heaney J.H. Etiology and treatment of psoriasis. *The British Medical Journal*. 1927 dec 1136-7

-Guías Clínicas de la European Society of Cardiology (ESC), disponibles en escardio.org

-Hellgren L (1967) Psoriasis. The Prevalence in Sex, Age and Occupational Groups in Total Populations in Sweden. Morphology, Inheritance and Association with other Skin and Rheumatic Diseases. Stockholm: Almqvist and Wiksell

-Hunter HJ, Griffiths CE, Kley CE. Does psychosocial stress play a role in the exacerbation of psoriasis? *Br J Dermatol* 2013 Nov; 169 (5): 965-74

-Javitz HS, Ward MM, Farber E et al. The direct cost of care for psoriasis and psoriatic arthritis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:850-60

-Jullien D, Barker JN. Genetics of psoriasis. *JEADV* 2006; 20(suppl 2),42-51

-Kaplan NM. The deadly quartet: upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514–1520.

-Kaur S, Zilmer K, Kairane C et al. Clear differences in adiponectin level and glutathione redox status revealed in obese and normal-weight patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1364–1367.

-Kavli G, Forde OH, Arnesen E et al. Psoriasis: familial predisposition and environmental factors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291:999–1000

-Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159:895-902.

-Kimball AB, Wu Y. Cardiovascular disease and classic cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2009;48:1147-56.

-Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004.[Erratum appears in *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):507]. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:218–24

-Larsson PA, Liden S. Prevalence of skin diseases among adolescents 12–16 years of age. *Acta Derm Venereol* 1980; 60:415–23

-Li W, Han J, Choi H.K, Qureshi A.A. Smoking and risk of incident psoriasis among woman and men in the United States: a combined analysis. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 402-13

-Lomholt G. Prevalence of skin diseases in a population; a census from the Faroe Islands. *Dan Med Bull* 1964; 11:1–7

-Ludwig R.J, Herzog C, Rostok A, Ochsendorf F.R,Zollner T.M, Thaci D, Kaumann R, Vogl T.J, BoehnckeW-H. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007; 156:271-276

-Mahiques-Santos L, Soriano-Navarro J.C, Pérez-Pastor G, Tomás-Cabedo G, Pitarch-Bort G, Valcuende-Cavero F. Psoriasis y enfermedad arterial coronaria isquémica. *Actas Dermosifiliogr* 2015 Mar;106(2):112-116

-Marinoni B, Ceribelli A, Massarotti MS, Selmi C. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. *Auto Immun Highlights* 2014 Jan;22:5(1):9-19

-Mehta N, Yiding Y, Pinnelas R, Krishnamoorthy P, Shin D, Troxel A, Gelfand JM. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med* 2011;124(8):775.e1-e6.

-Miller IM, Ellervik C, Zarchi K, Ibler KS, Vinding GR, Knudsen KM, Jemec GB. The association of metabolic syndrome and psoriasis : a population- and hospital-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Mar;29(3):490-7.

-Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:829-35.

-Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol* 1996; 135:533–7

-Ni C, Chiu MW . Psoriasis and comorbidities: links and risks. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2014 Apr 17;7:119-32

-Nogralles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. Semin Cutan Med Surg. 2010 Mar;29(1):3-9.

-Ogdie A, Haynes K, Troxel AB, Love TJ, Hennessy S, Choi H, Gelfand JM. Risk of mortality in patients with psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis: a longitudinal cohort study. Ann Rheum Dis. 2014 Jan;73(1):149-153.

-Osmanova FM. Assessment of the incidence of psoriasis based on data from office visits and medical examinations. Vestn Dermatol Venerol 1985; 46–8

-Parisi, R., Symmons, D. P. M., Griffiths, C. E. M., & Ashcroft, D. M. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. The Journal of Investigative Dermatology. 2013; 133(2), 377–85.

-Perera A, Atukorale DN, Sivayogan S et al. Prevalence of skin diseases in suburban Sri Lanka. Ceylon Med J. 2000; 45:123–8

-Picard D, Bénichou J, Sin C, Abasq C, Houivet E, Koning R, Cribier A, Veber B, Dujardin F, Eltchaninoff H, Joly P. Increased prevalence of psoriasis in patients with coronary artery disease: results from a case-control study. Br J Dermatol 2014 Sep;171(3):580-7

-Pietrzak A, Michalak-Stoma A, Chodorowska G, Szepietowski J.C. Lipid disturbances in psoriasis: an update. Mediators of inflammation 2010, article ID 535612, doi: 10.115/2010/535612

- Plunkett A, Merlin K, Gill D et al. The frequency of common nonmalignant skin conditions in adults in central Victoria, Australia. *Int J Dermatol* 1999; 38:901–8
- Puig L, Juliá A, Marsal S. The pathogenesis and genetics of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:535-45
- Puig-Sanz L. La psoriasis ¿una enfermedad sistémica? *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98:396-402.
- Qureshi A, Choi H.K, Setty A.R, Curhan G.C. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension. A prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol.* 2009; 145(4): 379-382
- Reaven GM. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
- Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J EADV* 2012, 26(Suppl 2) 3-11
- Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Aug;49(2):206-12.
- Rodríguez-Peralto J.L, Calzado L, Vanaclocha F. Psoriasis. En: *Dermatopatología: correlación clínico-patológica.* Herrera Ceballos E, Moreno Carazo A, Requena Caballero L, Rodríguez Peralto J.L. Signament Edicions, S.L . 2007 p 516-521
- Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 355–365.

- Saraceno R, Mannheimer R, Chimenti S. Regional distribution of psoriasis in Italy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22: 324-9.
- Schlander M, Schwarz O, Viapiano M et al. Administrative prevalence of psoriasis in Germany. *Value Health* 2008; 11:A615–6
- Seminara NM, Abuabara K, Shin DB et al. Validity of The Health Improvement Network (THIN) for the study of psoriasis. *Br J Dermatol* 2011; 164:602–9
- Shlyankevich J, Mehta NN, Krueger JG, Strober B, Gudjonsson JE, Qureshi AA, Tebbey PW, Kimball AB. Accumulating evidence for the association and shared pathogenic mechanisms between psoriasis and cardiovascular related comorbidities. *Am J Med.* 2014 Dec;127(12):1148-53
- Simpson CR, Anderson WJA, Helms PJ, Taylor MW, Watson L, Prescott GJ, et al. Coincidence of immune-mediated diseases driven by Th1 and Th2 subsets suggests a common aetiology. A population-based study using computerized general practice data. *Clin Exp Allergy.* 2002;32:37-42.
- Sommer DM, Jenisch S, Suchan M et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 321–328.
- Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol* 2008; 159 (Suppl. 2):10-17
- Stawczyk-Macieja M, Szczerkowska-Dobosz A. et al. Genetic background of skin barrier dysfunction in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015 Apr;32(2):123-6.

- Stern RS, Nijsten T, Feldman SR et al. Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004; 9:136–9
- Takahashi H, Iizuka H Psoriasis and metabolic syndrome. *Journal of Dermatology* 2012; 39, Issue: 3: 212-218
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006 Aug;54(8):2665-73.
- Tsai T-F, Wang T-S, Hung S-T et al. Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *J Dermatol Sci* 2011; 63:40–6
- Van de Kerkhof P. Psoriasis. En: Bologna J.L, Jorizzo J.L, Rapini R.P. *Dermatología*. 1ª edición. Elsevier España. 2008 .Volumen 1. p 125-151.
- Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol.* 1999;26:2562-71.
- World Health Organization. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization, 1999.
- Wu S, Han J, Li W-Q, Qureshi A.A. Hypertension, anti-Hypertension medication use, and risk of psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2014; 150(9): 957-963

-Yip SY. The prevalence of psoriasis in the Mongoloid race. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10:965-8

-Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Thromb*. 2005;12:295-300.

8. ANEXOS

ANEXO 1. Abreviaturas

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

AMPc: Adenosin monofostato cíclico

CASPAR: *Classification criteria for psoriatic arthritis*

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CIE-9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades, Novena Revisión, Modificación Clínica.

CMH: complejo mayor de histocompatibilidad

CPA: célula presentadora de antígeno

DM: *diabetes mellitus*

DMID: *diabetes mellitus* insulino dependiente

DMNID: *diabetes mellitus* no insulino dependiente

EACI : enfermedad arterial coronaria isquémica

FNT: factor de necrosis tumoral

GPRD: *General Practice Research Database*

HBD-2: defensina Humana 2

HDL: *high density lipoprotein*

HLA: antígeno leucocitario humano

HR: *hazard ratio*

HTA: hipertensión arterial

IC: intervalo de confianza

ICAM: *intercellular adhesion molecule*

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IL: interleuquina

IMC: índice de masa corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

INF: interferón

ISFAS: Instituto social de las fuerzas armadas

LDL: low density lipoprotein

MUFACE: Mutualidad general de funcionarios civiles del estado

MUGEJU: Mutualidad general judicial

NAPSI: *Nail Psoriasis Severity Index*

NCEP ATP III : *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*

OR: *Odds ratio*

PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno 1

PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*

PCR: proteína C reactiva

PUVA: psoraleno mas ultravioleta A

SIA: Sistema de Información de la Asistencia Ambulatoria

SIP: Sistema de Información Poblacional

TAD: tensión arterial diastólica

TAS: tensión arterial sistólica

TCB: tumor cutáneo benigno

TCR: receptor de célula T

VCAM: *vascular cell adhesion molecule*

WHO: *World Health Organization*