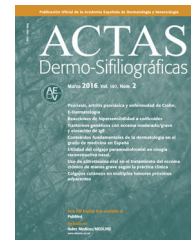




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Implicaciones clínicas, diagnósticas y terapéuticas de la psoriasis y enfermedad cardiovascular



C. Bonanad^{a,*}, E. González-Parra^b, R. Rivera^c, J.M. Carrascosa^d, E. Daudén^e,
A. Oliveira^f y R. Botella-Estrada^g

^a Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

^d Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

^f Servicio de Aparato Digestivo, Hospital La Paz, Madrid, España

^g Servicio de Dermatología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

Recibido el 3 de octubre de 2016; aceptado el 6 de diciembre de 2016

Disponible en Internet el 11 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Hipertensión arterial;
Diabetes;
Obesidad;
Dislipidemia;
Comorbilidad;
Aterosclerosis;
Enfermedad cardiovascular

KEYWORDS

Psoriasis;
Hypertension;
Diabetes;
Obesity;
Dyslipidemia;

Resumen En los últimos años el concepto de psoriasis como enfermedad sistémica se ha ido extendiendo debido a su asociación con múltiples comorbilidades, entre las que destaca la arterioesclerosis y la enfermedad cardiovascular. En diferentes estudios a lo largo de los años se ha demostrado que en los pacientes con psoriasis, sobre todo en aquellos más jóvenes, con formas más graves y/o artritis psoriásica, existe una mayor prevalencia de factores de riesgo y síndrome metabólico, así como un mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares mayores, como el infarto de miocardio, la enfermedad cerebrovascular y la arteriopatía periférica. Además, aún no queda claro cuáles de los tratamientos actuales podrían ser más beneficiosos en cuanto a reducción del riesgo cardiovascular en estos pacientes. Por eso, es importante la difusión entre dermatólogos de este riesgo aumentado, con el fin de diagnosticar precozmente aquellos factores de riesgo modificables, y derivar al paciente a otros especialistas en el momento oportuno para prevenir el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores.

© 2017 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Implications in Psoriasis Associated With Cardiovascular Disease

Abstract In recent years the concept of psoriasis as a systemic disease has gained acceptance due to its association with numerous comorbid conditions, particularly atherosclerosis and cardiovascular disease. Several studies have shown that patients with psoriasis, especially younger

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: clarabonanad@gmail.com (C. Bonanad).

Comorbidity;
Atherosclerosis;
Cardiovascular
disease

patients and those with more severe forms of psoriasis or with psoriatic arthritis, have a higher prevalence of risk factors and metabolic syndrome, as well as an increased risk of major cardiovascular events such as myocardial infarction, cerebrovascular disease, and peripheral arterial disease. Furthermore, it remains unclear which of the current treatments might be more effective in reducing cardiovascular risk in these patients. It is therefore important for dermatologists to be aware of this increased risk, to be able to detect modifiable risk factors early and, when appropriate, refer patients to other specialists for the prevention of major cardiovascular events.

© 2017 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

La psoriasis es una enfermedad crónica inflamatoria sistémica, que puede asociar múltiples comorbilidades, entre las que destaca la enfermedad cardiovascular (ECV) secundaria a aterosclerosis¹. Los avances en el conocimiento de la asociación entre estas 2 enfermedades pueden facilitar el diagnóstico precoz y el tratamiento. La evaluación de los factores de riesgo, signos y síntomas de las potenciales comorbilidades debe ser un componente importante del manejo del paciente con psoriasis. En este trabajo se recoge la evidencia actual sobre la asociación entre psoriasis moderada-grave y ECV, el impacto de los tratamientos sistémicos de la psoriasis sobre esta asociación y las recomendaciones de seguimiento clínico y derivación en estos pacientes.

Asociación entre psoriasis y enfermedad cardiovascular

La psoriasis moderada-grave se asocia con un mayor riesgo de desarrollar ECV, incluyendo la enfermedad coronaria, cerebrovascular y arteriopatía periférica. Estudios observacionales han detectado un riesgo elevado de infarto de miocardio (IM)²⁻⁶. En una cohorte prospectiva de más de 130.000 adultos con psoriasis, la incidencia de IM (ajustada por factores de riesgo cardiovascular) por 1.000 personas/año fue de 3,58 (IC 95%: 3,52-3,65) para el grupo control, 4,04 (IC 95%: 3,88-4,21) para pacientes con psoriasis moderada y 5,13 (IC 95%: 4,22-6,17) para pacientes con psoriasis grave (definida como aquella que requirió terapia sistémica). El impacto sobre el riesgo parece ser mayor en los pacientes más jóvenes (RR: 3,10; IC 95%: 1,98-4,86 en menores de 60 años frente a RR 1,36; IC 95%: 1,13-1,64 en mayores de 60 años)³.

Además de la afectación coronaria, otras formas de enfermedad cardiovascular aparecen con mayor frecuencia en pacientes con psoriasis⁵⁻⁷. Prodanovich et al. encontraron un aumento significativo de la prevalencia de enfermedad cerebrovascular (OR 1,98; IC 95%: 1,33-2,17) y enfermedad arterial periférica (OR 1,98; IC 95%: 1,32-2,82)⁸. De nuevo, es en pacientes con psoriasis grave en los que se ha demostrado un aumento importante del riesgo de ictus (RR: 1,43; IC 95%: 1,1-1,9) frente a un incremento modesto en las formas leves (HR: 1,06; IC 95%: 1,01-1,1)⁹.

No obstante, esta asociación epidemiológica entre psoriasis y ECV no se ha confirmado en todos los estudios¹⁰⁻¹². Esta discordancia parece deberse en gran medida al diferente impacto en función de la gravedad de la enfermedad.

Las evidencias actuales apuntan a que la asociación entre estas 2 entidades se basa en el sustrato inflamatorio crónico presente en ambas. Se han identificado vías comunes en la fisiopatología, como la implicación de linfocitos T helper 1, citoquinas (IFN-gamma, TNF-alfa, IL-2) o la angiogénesis mediada por el factor endotelial de crecimiento vascular¹³⁻¹⁸.

Asociación entre psoriasis y factores de riesgo cardiovascular

En estudios observacionales se ha hallado una relación independiente entre la psoriasis moderada-grave y ciertos factores de riesgo cardiovascular, tales como la diabetes mellitus (DM)^{19,20}, la hipertensión arterial (HTA)²¹⁻²³, la obesidad y la dislipidemia²⁴, así como una mayor prevalencia de hábito tabáquico entre estos pacientes²⁵.

Los datos disponibles apuntan a que la psoriasis también tiene influencia sobre la gravedad de la HTA y la DM. Estudios epidemiológicos mostraron que los pacientes con psoriasis y DM recibían más frecuentemente tratamiento farmacológico y presentaban un mayor riesgo de sufrir complicaciones micro y macrovasculares^{26,27}. En estudios poblacionales también se ha evidenciado una relación entre la gravedad de la psoriasis y la HTA no controlada²⁰.

Además, múltiples estudios epidemiológicos apoyan la asociación entre psoriasis y síndrome metabólico o alguno de sus componentes, como la obesidad abdominal, la hipertrigliceridemia y los niveles bajos de HDL²⁸⁻³⁰.

Sin embargo, el origen de la relación entre la psoriasis y los factores de riesgo cardiovascular, así como con la propia enfermedad aterosclerótica, no se ha aclarado por completo. Al basarse en estudios epidemiológicos no se conoce si la psoriasis actúa como un factor patogénico para la aparición del resto de entidades a través de la inflamación que origina en el organismo, o si lo que observamos es la coexistencia de varias enfermedades en un individuo sin una base patogénica común.

Implicaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular en la psoriasis

La asociación con la ECV tiene una implicación relevante en el pronóstico de estos pacientes. Así, los pacientes con psoriasis parecen tener peor pronóstico tras un primer IM^{3,31} y un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular³². En un metaanálisis la mortalidad cardiovascular fue significativamente mayor en pacientes con psoriasis grave que en la población general (RR 1,37; IC 95%: 1,17-1,60)⁶. De forma concordante, en una cohorte de 3.603 pacientes con psoriasis grave se encontró una mayor probabilidad de morir por causa cardíaca o enfermedad cerebrovascular (HR: 1,57; IC 95%: 1,26-1,96) en comparación con un grupo control³³.

Impacto de las terapias utilizadas para la psoriasis sobre la enfermedad cardiovascular

Dado que la psoriasis conlleva un riesgo de ECV probablemente relacionado con la inflamación sistémica, el tratamiento de la misma encaminado a disminuir dicho estado inflamatorio podría teóricamente disminuir el riesgo cardiovascular. Los datos al respecto son escasos, observacionales y con resultados contradictorios³⁴. Abuabara et al. estudiaron una cohorte de 25.554 pacientes que incluía un grupo con terapia sistémica inmunomoduladora (metotrexato, ciclosporina, alefacept, efalizumab, adalimumab, etanercept e infliximab) y un grupo control tratado con fototerapia, sin encontrar diferencias con respecto al riesgo de IM³⁵. Otros autores tampoco han confirmado un efecto beneficioso del tratamiento sistémico analizado de forma global, aunque sí existen datos que apuntan al posible efecto beneficioso de algunas terapias³⁶.

Metotrexato

Se ha postulado que las propiedades antiinflamatorias del metotrexato (MTX) son beneficiosas para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas a través de una modulación del metabolismo de nucleótidos y de la inhibición de la señalización de citoquinas^{37,38}. Esto ha llevado a diseñar ensayos clínicos (actualmente en desarrollo) para valorar el uso de dosis bajas de MTX en IM con elevación de ST (TETHYS) o en pacientes con enfermedad coronaria crónica y niveles elevados de PCR (CIRT)^{39,40}. Los resultados de estos y otros estudios permitirán comprender mejor la asociación entre inflamación y enfermedad cardiovascular y el papel del MTX.

Diversos estudios epidemiológicos han observado un posible efecto beneficioso del tratamiento con MTX sobre el riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedades de base autoinmune. En una cohorte retrospectiva de pacientes con psoriasis el tratamiento con MTX se asoció a un menor riesgo de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y arterioesclerosis⁴¹. En la misma línea, en un estudio retrospectivo de 2.400 pacientes con psoriasis grave, se describió un menor riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes tratados con un agente biológico o MTX en comparación con otros tratamientos⁴². No obstante, en otro estudio retrospectivo no se encontraron diferencias en cuanto a la tasa de reingresos por cardiopatía isquémica en pacientes

Tabla 1 Ventajas de utilizar tablas de riesgo

Herramienta intuitiva y fácil de utilizar
Tiene en cuenta la naturaleza multifactorial de la enfermedad cardiovascular
Permite flexibilidad en el manejo cuando no se alcanza un nivel ideal de los factores de riesgo: el riesgo total puede reducirse con la reducción de otros factores de riesgo
Permite una valoración más objetiva del riesgo con el paso del tiempo
Establece un lenguaje común de riesgo para la práctica clínica
Muestra la forma en que el riesgo aumenta con la edad
El cálculo de la «edad de riesgo» individual también puede ser útil en esta situación

que tomaban MTX en comparación con otros pacientes que tomaban otros fármacos no biológicos⁴³. Un metaanálisis investigó la relación del MTX y la ECV, incluyendo pacientes con artritis reumatoide (mayoritariamente) y psoriasis, observando una disminución del riesgo de ECV y de IM del 21% y 18% respectivamente³⁸.

Ciclosporina

El tratamiento con ciclosporina se asocia a un aumento de las cifras de tensión arterial dosis dependiente, y de los niveles séricos de triglicéridos y colesterol total^{44,45}. Este fármaco ha demostrado generar especies reactivas de oxígeno y causar la muerte celular en el miocardio, así como inhibir la migración endotelial dependiente del VEGF y la angiogénesis⁴⁶. A pesar de estos efectos, existen datos sobre su posible papel cardioprotector contra el daño por reperfusión tras un IM, y se ha asociado a una posible reducción del tamaño del infarto en modelos animales^{47,48}. Sin embargo, en un ensayo clínico aleatorizado frente a placebo en el que se administró ciclosporina previamente a la angioplastia primaria en pacientes con IM, no se encontraron diferencias en cuanto al objetivo principal (mortalidad, reingreso por insuficiencia cardíaca o remodelado adverso al año)⁴⁹.

En cuanto a la posible influencia del tratamiento con ciclosporina sobre el riesgo cardiovascular de pacientes con psoriasis, el análisis prospectivo de los eventos cardiovasculares en una cohorte observacional de 6.902 pacientes con psoriasis grave durante un máximo de 5 años no mostró ningún efecto protector de la ciclosporina (HR 1,06; IC 95%: 0,26-4,27), frente a la disminución de eventos en pacientes tratados con MTX⁴².

Retinoides

Este grupo farmacológico aumenta los niveles de triglicéridos y el colesterol sobre todo a expensas de las lipoproteínas de baja densidad, pero no ha mostrado incrementar el riesgo cardiovascular⁵⁰. Parece que esta elevación de triglicéridos y colesterol se produce de forma dosis-dependiente, pero puede ser controlada con dieta y cambios en la dosis. Al igual que la ciclosporina, el tratamiento con retinoides no se asoció a un menor número de eventos cardiovasculares en el seguimiento en la cohorte danesa de 6.902 pacientes con psoriasis grave⁴².

Tabla 2 Recomendaciones generales para la evaluación inicial y periódica de riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis

Historia clínica personal y familiar, insistiendo en la historia de cardiopatía isquémica familiar sobre todo precoz (principalmente en la visita inicial)
Evaluación anual de la presión arterial (objetivo cifras < 120/80 mm Hg) y frecuencia cardíaca
Screening analítico de perfil lipídico (se recomienda un colesterol total < 200 mg/dl, un HDL \geq 50 mg/dl y un LDL < 100 mg/dl) y glucídico (glucosa en ayunas [objetivo cifras < 100 mg/dl] y HbA1C). Determinar cada 2 años o anualmente si los pacientes tienen factores de riesgo adicionales
Tratamiento intensivo de los factores de riesgo cardiovascular
Ayuda para el abandono del hábito tabáquico y moderación de la ingesta de alcohol
Circunferencia abdominal e IMC (objetivo < 25 kg/m ²) evaluado anualmente
Fomentar la realización de ejercicio aeróbico moderado (al menos 3 veces a la semana, 30 min)

Inhibidores del factor de necrosis tumoral-alfa

La relación entre el tratamiento con inhibidores de TNF-alfa y la enfermedad cardiovascular ha sido estudiada en distintos ámbitos:

Factores de riesgo cardiovascular. El tratamiento con anti-TNF-alfa parece tener efectos metabólicos que pueden mejorar el perfil de riesgo cardiovascular. Etanercept, infliximab y adalimumab se han asociado a una mejoría de la resistencia a la insulina en pacientes con enfermedades inflamatorias, incluyendo la psoriasis, así como una disminución de la glucemia basal y menor riesgo de desarrollo de DM⁵¹⁻⁵⁴. El efecto sobre el perfil lipídico es menos claro, no parece modificar significativamente los niveles séricos, aunque podría existir un efecto antiaterogénico (más patente a largo plazo con el uso de etanercept que con infliximab)⁵⁵⁻⁵⁸.

Biomarcadores como la proteína C reactiva (PCR), adiponectina y resistina se consideran marcadores tanto de inflamación como de riesgo cardiovascular^{59,60}. Aunque datos iniciales sugieren un posible efecto beneficioso sobre los niveles de adiponectina y otros marcadores, la evidencia es controvertida y no se pueden establecer conclusiones sólidas⁶¹. El tratamiento con inhibidores de TNF-alfa en pacientes con artropatía psoriásica ha mostrado disminuir el grosor de la íntima-media carotídea y la rigidez arterial, ambos predictores de enfermedad cardiovascular⁶²⁻⁶⁴.

Cardiopatía isquémica. En un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 8.845 pacientes con psoriasis y artritis psoriásica se describió una reducción del riesgo de IM en pacientes que habían recibido tratamiento con un inhibidor de TNF-alfa respecto a tratamientos tópicos (HR 0,50; IC 95%: 0,32-0,79)⁶⁵. Evidencia adicional sobre el posible efecto beneficioso de los inhibidores TNF-alfa en el riesgo cardiovascular se extrapola de estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide, que han demostrado tasas reducidas de eventos cardiovasculares en pacientes bajo este tratamiento^{66,67}.

Insuficiencia cardíaca. Los niveles de TNF-alfa se encuentran elevados en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) y pueden contribuir a la disfunción cardíaca, el deterioro de la perfusión periférica y la caquexia, teniendo impacto pronóstico negativo⁶⁸⁻⁷⁰. Esto hizo que se propusiera la terapia con anti-TNF-alfa como una posible estrategia terapéutica en IC^{71,72}. Estudios clínicos iniciales mostraron un buen perfil de seguridad y sugirieron un beneficio clínico en cuanto a calidad de vida, remodelado ventricular y función endotelial⁷³⁻⁷⁵. Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados que se pusieron en marcha posteriormente con etanercept (RENAISSANCE, RECOVER y RENEWAL) e infliximab (ATTACH) en el tratamiento de la IC fueron detenidos prematuramente por falta de eficacia⁷⁶⁻⁷⁸. En el caso del infliximab se observó incluso una mayor mortalidad por todas las causas en el brazo de dosis alta (10 mg/kg)⁷⁸.

Estos resultados hicieron que los anti-TNF pasaran de ser una posible estrategia terapéutica a un motivo de preocupación en IC. En 2002 la FDA publicó un resumen de 47 casos de IC (38 *de novo*) asociados con infliximab o etanercept reportados al sistema de farmacovigilancia. Cuando se discontinuó el tratamiento con inhibidores TNF-alfa y se instituyó el tratamiento de IC, la gran mayoría presentó una mejoría relevante o resolución⁷⁹. En un estudio de etanercept en psoriasis, la aparición de IC fue poco frecuente y no se demostró un riesgo aumentado⁸⁰. Tampoco hubo diferencia significativa en la aparición de IC entre pacientes tratados con fármacos biológicos y controles en un metaanálisis publicado recientemente⁸¹. Respecto al adalimumab, tanto en una revisión de su seguridad en ensayos clínicos de artritis reumatoide como en análisis pos-comercialización, la tasa de desarrollo de IC ha sido muy escasa^{82,83}.

En resumen, los datos que contemplan el riesgo de IC con el uso de inhibidores TNF-alfa con las dosis aprobadas por la FDA no son concluyentes⁸⁴. Sin embargo, infliximab está contraindicado a dosis mayores de 5 mg/kg en pacientes con IC moderada o grave (NYHA III-IV), y se recomienda el uso con precaución de etanercept y adalimumab en pacientes con IC sintomática o FEVI deprimida (FEVI < 50%). En pacientes que desarrollan IC mientras están en tratamiento con un inhibidor TNF-alfa se recomienda suspender el fármaco³⁴.

Ustekinumab

Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados no encontró un aumento significativo del riesgo de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes tratados con ustekinumab⁸⁵, resultados que se confirman en los datos del registro PSOLAR en el que se incluyeron 12.093 pacientes con el objetivo de evaluar el riesgo de presentar eventos adversos de especial interés en pacientes con psoriasis tratados con ustekinumab y otros tratamientos para la psoriasis⁸⁶, por lo que no existe contraindicación para su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, en este registro, de forma contradictoria a lo observado en otros estudios, se encontró un discreto aumento de eventos cardiovasculares en pacientes que fueron tratados con MTX o ciclosporina⁸⁶.

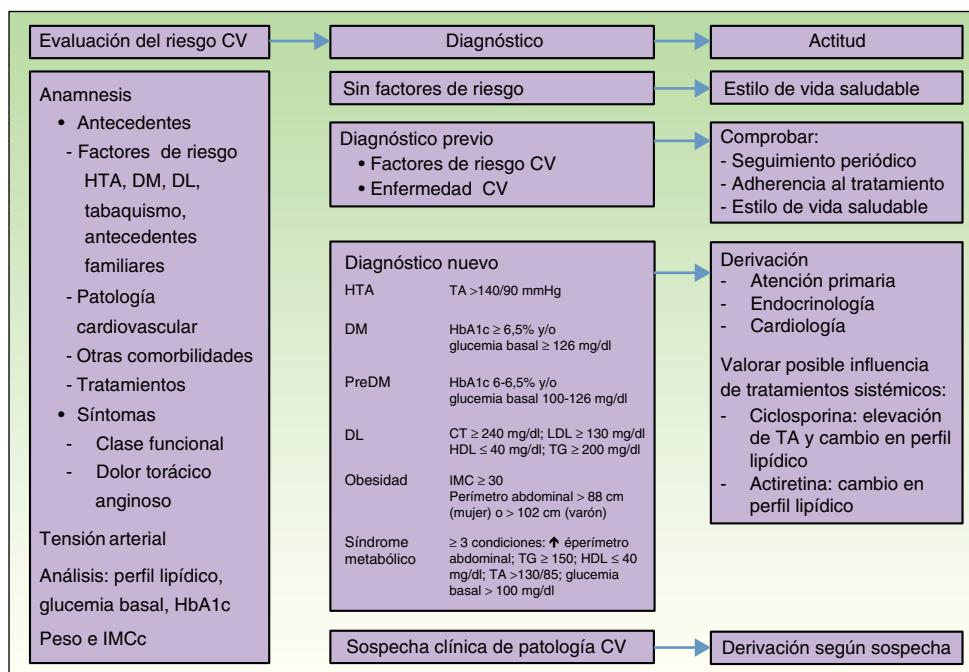


Figura 1 Screening de factores de riesgo cardiovascular en el paciente con psoriasis y criterios de derivación al especialista. DM: diabetes mellitus; DL: dislipidemia; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.

Secukinumab

Este fármaco ha demostrado una elevada eficacia en el blanqueamiento de las lesiones de psoriasis, con tasas de respuesta superiores a 2 de las alternativas actualmente disponibles en el tratamiento de pacientes con psoriasis de moderada a grave tras el fracaso a los inmunosupresores convencionales. Los datos disponibles no sugieren que secukinumab incremente el riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, los datos de seguimiento a largo plazo son limitados y, por tanto, se requieren futuros estudios para indagar sobre la seguridad cardiovascular de este fármaco⁸⁷.

Estratificación del riesgo. Concepto y estrategias

El riesgo cardiovascular se refiere a la probabilidad que una persona tiene de sufrir un evento CV durante un plazo definido. Su estimación se basa en la evaluación de los factores de riesgo más importantes: edad, sexo, tabaquismo, tensión arterial y concentraciones lipídicas. Es esencial que el médico pueda realizar una estimación del riesgo con rapidez y precisión para tomar decisiones sobre el manejo del paciente. En general, se recomienda que el cribado de los factores de riesgo se considere en varones mayores de 40 años y mujeres mayores de 50 o posmenopáusicas⁸⁸. Se recomienda la utilización de escalas de riesgo para una evaluación global del mismo, que deben estar validadas para la población a la que se aplique. Algunas de las ventajas de su utilización se resumen en la [tabla 1](#).

En EE. UU. el *score* de Framingham es el más difundido y recomendado por las guías clínicas de la *American Heart Association*⁸⁹. Esta escala de riesgo se derivó del estudio epidemiológico de Framingham, que comenzó

en 1948 y ha ido incorporando datos de las siguientes generaciones. El modelo recomendado permite una estimación del riesgo coronario a 10 años⁹⁰. Estos modelos se encuentran accesibles *online* para su uso de forma sencilla (<https://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/index.php>).

En nuestro país se han adaptado las tablas de Framingham para su uso en nuestra población mediante un proceso de calibración bien contrastado, y posteriormente han sido validadas, lo que ha dado lugar a las tablas y calculadora de riesgo REGICOR⁹¹⁻⁹³.

El sistema SCORE es la escala de riesgo recomendada por las guías clínicas europeas de prevención cardiovascular, basado en los datos de las cohortes de 12 estudios europeos (205.178 pacientes examinados inicialmente entre 1970 y 1988 con 2,7 millones de años de seguimiento y 7.934 muertes CV) y ampliamente validado⁸⁸. Esta escala ofrece una estimación del riesgo a 10 años de un primer evento cardiovascular mortal. Aunque no se puede aplicar universalmente un umbral de riesgo, la intensidad de los consejos debe aumentar con el incremento del riesgo. En general, las personas con un riesgo de muerte cardiovascular $\geq 5\%$ requieren consejo intensivo y pueden beneficiarse de tratamiento farmacológico. En niveles de riesgo $\geq 10\%$ suele ser necesario el tratamiento farmacológico.

Por otro lado, existen técnicas complementarias que pueden ser relevantes en la estimación del riesgo cardiovascular en individuos con riesgo moderado. En cualquier nivel de exposición a factores de riesgo hay una variación sustancial en la cantidad de aterosclerosis que probablemente se deba a la susceptibilidad genética, la combinación de diferentes factores de riesgo y la interacción entre factores genéticos y ambientales. Por ello, la evaluación de la aterosclerosis subclínica puede ser útil para una mejor

predicción del riesgo cardiovascular. Diferentes técnicas no invasivas (como ultrasonidos carotídeos para determinar el grosor intimomedial, así como la presencia de placas y sus características, la tomografía computarizada con haz de electrones, la tomografía computarizada multicorte coronaria, el índice tobillo-brazo y la resonancia magnética) tienen potencial para medir y monitorizar directa o indirectamente la aterosclerosis en personas asintomáticas, aunque la relación coste-beneficio está por determinar.

Recomendaciones para el seguimiento y control cardiovascular de los pacientes con psoriasis por parte de los dermatólogos

Las recomendaciones actuales insisten en la importancia de informar a los pacientes con psoriasis moderada-grave sobre su mayor riesgo de presentar ECV⁹⁴⁻⁹⁶. Tanto en la valoración inicial como en el seguimiento de los pacientes con psoriasis debe realizarse una evaluación del riesgo cardiovascular (tabla 2), y destacar la necesidad de una futura colaboración multidisciplinar (cardiólogo, internista, endocrino, médico de atención primaria) y criterios de derivación (fig. 1) para el mejor manejo de estos pacientes con elevado riesgo cardiovascular.

Conclusiones

La asociación entre psoriasis y ECV se sustenta en una amplia evidencia observacional, que muestra una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, mayor incidencia de ECV y un peor pronóstico en los pacientes con psoriasis, sobre todo en aquellos más jóvenes y con formas graves. El estado inflamatorio crónico es probablemente la base de esta asociación, existiendo citoquinas proinflamatorias comunes en la fisiopatología de ambas. No obstante, el conocimiento de los mecanismos subyacentes es todavía insuficiente.

La terapia sistémica inmunomoduladora para la psoriasis no parece tener impacto sobre la aparición y gravedad de la enfermedad cardiovascular al analizarla de forma global. Sin embargo, existe un efecto diferencial de los distintos tipos de terapias utilizadas. Actualmente no existe suficiente evidencia para recomendar determinados tratamientos para la psoriasis basándose únicamente en su impacto sobre el riesgo cardiovascular. Sin embargo, al considerar un tratamiento sistémico es fundamental evaluar el riesgo del mismo, así como tener en cuenta que los inhibidores del TNF-alfa y el MTX han demostrado ser los de mayor beneficio potencial en el contexto de la cardiopatía isquémica, y que existen datos sobre un posible efecto perjudicial de determinados inhibidores del TNF-alfa en pacientes con IC con disfunción sistólica y mala clase funcional.

Dentro del manejo de la psoriasis, se debe incluir una evaluación exhaustiva del riesgo cardiovascular y de posibles signos y síntomas de ECV, tanto en el momento del diagnóstico como periódicamente según la gravedad de la enfermedad, para realizar un diagnóstico y tratamiento precoz, así como derivación y abordaje multidisciplinar en el caso de que sea necesario⁹⁴⁻⁹⁶.

Finalmente, resulta imprescindible la realización de futuros estudios que aclaren los mecanismos subyacentes a la asociación entre ambas enfermedades, el impacto de los tratamientos y el manejo clínico más adecuado.

Recomendaciones/puntos clave

1. Existe una asociación entre la psoriasis y varios factores de riesgo cardiovascular: HTA, DM y síndrome metabólico.
2. La psoriasis, principalmente la psoriasis grave, se comporta como un factor de riesgo cardiovascular por sí mismo, ya que estos pacientes tienen mayor riesgo de tener una enfermedad cardiovascular, así como una mayor mortalidad derivada de la misma. Aunque las diferencias oscilan entre estudios, este aumento se sitúa alrededor del 50%.
3. No se conoce el mecanismo por el que la psoriasis aumenta el riesgo cardiovascular, considerándose la posibilidad de que se deba al proceso inflamatorio sistémico que se instaura en el organismo, o al hecho de que en estos pacientes confluyen numerosos factores de riesgo, actuando la psoriasis como un factor de atracción sobre todos ellos.
4. Entre los tratamientos sistémicos de la psoriasis el MTX y los inhibidores del TNF-alfa han demostrado un beneficio potencial sobre la enfermedad cardiovascular. Sin embargo, en el contexto de la insuficiencia cardíaca únicamente habría que tener precaución con el uso de inhibidores del TNF-alfa en clases funcionales muy avanzadas (NYHA III-IV) o disfunción ventricular grave (FEVI \leq 35%).
5. En el manejo del paciente con psoriasis es fundamental realizar una evaluación del riesgo cardiovascular. Esto contribuirá tanto a prevenir la morbimortalidad cardiovascular como a la elección del mejor tratamiento para cada paciente.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

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

Conflicto de intereses

Abbvie ha facilitado reuniones para los integrantes del grupo, pero ninguno de sus empleados ha participado en el desarrollo y elaboración del material científico, las discusiones o el texto escrito.

Rafael Botella ha participado en asesorías para Laboratorios Pfizer, Abbvie y Galderma, ha sido ponente en Abbvie, Pfizer, Novartis, Leo Pharma y MSD, ha ejercido como investigador en Novartis, Abbvie, Janssen, Leo Pharma, Cantabria, Biofrontera y Viñas y ha recibido ayuda para asistir a congresos de Novartis, Pfizer, Abbvie, Janssen, Lilly, Cantabria y MSD.

José Manuel Carrascosa ha participado en asesorías o colaborado como ponente para Laboratorios Abbvie, Novartis, Janssen, Amgen, Biogen, Leo, Celgene, Lilly y Pfizer.

Raquel Rivera ha participado en asesorías para Laboratorios Abbvie, Janssen, Lilly y Pfizer, como ponente para MSD, Abbvie, Janssen, Leo Pharma, Novartis y Pfizer, ha ejercido como investigadora para Abbvie, Pfizer, Janssen, Celgene, Lilly, Novartis y Leo Pharma y ha recibido ayuda para asistir a congresos de Abbvie, Janssen, Novartis, Pfizer, Leo Pharma, Celgene y MSD.

Esteban Daudén ha participado como miembro de Advisory Board, ha sido consultor, ha recibido becas, ha desarrollado labores de apoyo a la investigación, ha participado en ensayos clínicos y ha recibido honorarios por impartir ponencias de las siguientes compañías farmacéuticas: Abbvie/Abbott, Amgen, Biogen, Janssen-Cilag, Leo Pharma, MSD, Pfizer, Novartis, Celgene y Lilly.

Bibliografía

- Farley E, Menter A. Psoriasis: Comorbidities and associations. *G Ital Dermatol Venereol*. 2011;146:9–15.
- Xiao J, Chen LH, Tu YT, Deng XH, Tao J. Prevalence of myocardial infarction in patients with psoriasis in central China. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:1311–5.
- Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296:1735–41.
- Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M, Jorgensen CH, Lindhardtsen J, Olesen JB, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: A Danish nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2011;270:147–57.
- Kimball AB, Guerin A, Latremouille-Viau D, Yu AP, Gupta S, Bao Y, et al. Coronary heart disease and stroke risk in patients with psoriasis: Retrospective analysis. *Am J Med*. 2010;123:350–7.
- Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2013;133:2340–6.
- 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.
- Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol*. 2009;145:700–3.
- Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129:2411–8.
- Stern RS. Psoriasis is not a useful independent risk factor for cardiovascular disease. *J Invest Dermatol*. 2010;130:917–9.
- Wakkee M, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: Results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol*. 2010;130:962–7.
- Stern RS, Huibregtse A. Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. *J Invest Dermatol*. 2011;131:1159–66.
- Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25:568–73.
- Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: A double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:508–19.
- Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *Int J Med Sci*. 2010;7:284–9.
- Ranjbaran H, Sokol SI, Gallo A, Eid RE, Iakimov AO, D'Alessio A, et al. An inflammatory pathway of IFN-gamma production in coronary atherosclerosis. *J Immunol*. 2007;178:592–604.
- Canavese M, Altruda F, Ruzicka T, Schaubert J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of psoriasis—a possible target for novel therapies. *J Dermatol Sci*. 2010;58:171–6.
- Herrmann J, Lerman LO, Mukhopadhyay D, Napoli C, Lerman A. Angiogenesis in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:1948–57.
- Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol*. 2009;145:379–82.
- Armstrong AW, Lin SW, Chambers CJ, Sokolow ME, Chin DL. Psoriasis and hypertension severity: Results from a case-control study. *PLoS One*. 2011;6:e18227.
- Shapiro J, Cohen AD, David M, Hodak E, Chodik G, Viner A, et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:629–34.
- Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, Jimenez-Puya R, Moreno JC, Coll-Puigserver N, et al. Obesity and psoriasis: Inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:31–44.
- Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al., Working Group on Psoriasis-associated Comorbidities. Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103 Suppl 1:1–64.
- Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: A systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;168:486–95.
- Armstrong AW, Guérin A, Sundaram M, Wu EQ, Faust ES, Ionescu-Iltu R, et al. Psoriasis and risk of diabetes associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:968–77.
- Takehita J, Wang S, Shin DB, Metha NN, Kimmel SE, Margolis DJ, et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: A population based study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol*. 2015;151:161–9.
- Bonifati C, Mussi A, Carducci M, Pittarello A, DiAuria L, Venuti A, et al. Endothelin-1 levels are increased in sera and lesional skin extracts of psoriatic patients and correlate with disease severity. *Acta Derm Venereol*. 1998;78:22–6.
- Gyldenløve M, Storgaard H, Holst JJ, Visbøll T, Knop FK, Skov L. Patients with psoriasis are insulin resistant. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:599–605.
- Danielsen K, Wilsgaard T, Olsen AO, Eggen AE, Olsen K, Cassano PA, et al. Elevated odds of metabolic syndrome in psoriasis: A population-based study of age and sex differences. *Br J Dermatol*. 2015;172:419–27.
- Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol*. 2011;147:419–24.
- Ahlehoff O, Gislason GH, Lindhardtsen J, Olesen JB, Charlott M, Skov L, et al. Prognosis following first-time myocardial

- infarction in patients with psoriasis: A Danish nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2011;270:237–44.
32. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: Cohort study using the general practice research database. *Eur Heart J.* 2010;31:1000–6.
 33. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: A population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol.* 2010;163:586–92.
 34. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI, Bagel J, Lebwohl M, Blauvelt A, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:168–77.
 35. Abuabara K, Lee H, Kimball AB. The effect of systemic psoriasis therapies on the incidence of myocardial infarction: A cohort study. *Br J Dermatol.* 2011;165:1066–73.
 36. Armstrong AW, Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ. Effects of biologic agents and other disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular outcomes in psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review. *Curr Pharm Des.* 2014;20:500–12.
 37. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:295–307.
 38. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernan MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2011;108:1362–70.
 39. Moreira DM, Lueneberg ME, da Silva RL, Fattah T, Mascia Gottschall CA. Rationale and design of the TETHYS trial: The effects of methotrexate therapy on myocardial infarction with ST-segment elevation. *Cardiology.* 2013;126:167–70.
 40. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: Scientific rationale for the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT). *J Thromb Haemost.* 2009;7:332–9.
 41. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:262–7.
 42. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Lindhardsen J, Kristensen SL, Iversen L, et al. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: A Danish real-world cohort study. *J Intern Med.* 2013;273:197–204.
 43. Chen YJ, Chang YT, Shen JL, Chen TT, Wang CB, Chen CM, et al. Association between systemic antipsoriatic drugs and cardiovascular risk in patients with psoriasis with or without psoriatic arthritis: A nationwide cohort study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1879–87.
 44. Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD007893.
 45. Stiller MJ, Pak GH, Kenny C, Jondreau L, Davis I, Wachsmann S, et al. Elevation of fasting serum lipids in patients treated with low-dose cyclosporine for severe plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:434–8.
 46. Hernandez GL, Volpert OV, Iniguez MA, Lorenzo E, Martínez-Martínez S, Grau R, et al. Selective inhibition of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis by cyclosporin A: roles of the nuclear factor of activated T cells and cyclooxygenase 2. *J Exp Med.* 2001;193:607–20.
 47. Hausenloy D, Boston-Griffiths E, Yellon D. Cyclosporin A and cardioprotection: From investigative tool to therapeutic agent. *Br J Pharmacol.* 2011;165:1235–45.
 48. Lim WY, Messow C, Berry C. Cyclosporin variably and inconsistently reduces infarct size in experimental models of reperfused myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Br J Pharmacol.* 2011;165:2034–43.
 49. Cung TT, Morel O, Cayla G, Rioufol G, Garcia-Dorado D, Angoulvant D, et al. Cyclosporine before PCI in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;373:1021–31.
 50. Dunn LK, Gaar LR, Yentzer BA, O'Neill JL, Feldman SR. Acitretin in dermatology: A review. *J Drugs Dermatol.* 2011;10:772–82.
 51. Solomon DH, Massarotti E, Garg R, Liu J, Canning C, Shneeweis S. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA.* 2011;305:2525–31.
 52. Stanley TL, Zanni MV, Johnsen S, Rasheed S, Makimura H, Lee H, et al. TNF-alpha antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E146–50.
 53. Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrúa C, Sanchez-Andrade A, Martin J, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:83–6.
 54. Pina T, Armesto S, Lopez-Mejias R, Genre F, Ubilla B, Gonzalez-Lopez MA, et al. Anti-TNF- α therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic patients with psoriasis: A 6-month prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2015;29:1325–30.
 55. Channul J, Wu JJ, Dann FJ. Effects of tumor necrosis factor-alpha blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther.* 2009;22:61–73.
 56. Popa C, van den Hoogen FH, Radstake TR, Netea MG, Eljshbouts AE, den Heijer, et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term antiTNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1503–7.
 57. Dahlqvist SR, Engstrand S, Berglin E, Johnson O. Conversion towards an atherogenic lipid profile in rheumatoid arthritis patients during long-term infliximab therapy. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:107–11.
 58. Garces SP, Parreira Santos MJ, Vinagre FM, Roque RM, da Silva JA. Anti-tumor necrosis factor agents and lipid profile: A class effect? *Ann Rheum Dis.* 2008;67:895–6.
 59. Walsh K. Adipokines, myokines and cardiovascular disease. *Circ J.* 2009;73:13–8.
 60. Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Engström G, et al. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA.* 2009;302:49–57.
 61. Peters MJ, Watt P, Cherry L, Welsh P, Henninger E, Dikmans BA, et al. Lack of effect of TNF α blockade therapy on circulating adiponectin levels in patients with autoimmune disease: Results from two independent prospective studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1687–90.
 62. Tam LS, Li EK, Shang Q, Tomlinson B, Li M, Leung YY, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: A 2-year pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:705–6.
 63. Di Minno MN, Iervolino S, Peluso R, Scarpa R, Di Minno G, CaRRDs study group. Carotid intima-media thickness in psoriatic arthritis: differences between tumor necrosis factor-alpha blockers and traditional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:705–12.
 64. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Tumor necrosis factor-alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: A controlled study. *Hypertension.* 2010;55:333–8.
 65. Wu JJ, Poon KY, Channul JC, Shen AY. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial

- infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2012;148:1244.
66. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP, et al., British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2905–12.
 67. Jacobsson LT, Turesson C, Gülfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:1213–8.
 68. Sharma R, Coats AJ, Anker SD. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: Cytokines, nitric oxide, and endothelin-1. *Int J Cardiol.* 2000;72:175–86.
 69. Mann DL. Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failing heart. *Heart Fail Rev.* 2001;6:71–80.
 70. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1999;20:683–93.
 71. Baumgarten G, Knuefermann P, Mann DL. Cytokines as emerging targets in the treatment of heart failure. *Trends Cardiovasc Med.* 2000;10:216–23.
 72. Damas JK, Gullestad L, Aukrust P. Cytokines as new treatment targets in chronic heart failure. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2001;2:271–7.
 73. Deswal A, Bozkurt B, Seta Y, Pariltili-Eiswirth S, Hayes FA, Bloesch C, et al. Safety and efficacy of a soluble P75 tumor necrosis factor receptor (Enbrel, etanercept) in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 1999;99:3224–6.
 74. Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, Whitmore J, Soran OZ, Feldman AM, et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2001;103:1044–7.
 75. Fichtlscherer S, Rössig L, Breuer S, Vasa M, Dimmeler S, Zeiher AM. Tumor necrosis factor antagonism with etanercept improves systemic endothelial vasoreactivity in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2001;104:3023–5.
 76. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: Results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation.* 2004;109:1594–602.
 77. Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol.* 2002;86:123–30.
 78. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT, Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab in patients with moderate-to-severe heart failure: Results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation.* 2003;107:3133–40.
 79. Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med.* 2003;138:807–11.
 80. Pariser DM, Leonardi CL, Gordon K, Gottlieb AB, Tying S, Papp KA, et al. Integrated safety analysis: short- and long-term safety profiles of etanercept in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67:245–56.
 81. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: A network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011. CD008794.
 82. Schiff MH, Burmester GR, Pangan AL, Kupper H, Spencer Green JT. Safety of adalimumab (Humira) in global clinical trials of patients with early vs. longstanding rheumatoid arthritis (RA) (abstract SAT0044). Presented at the Annual European Congress of Rheumatology (EULAR), Vienna, Austria, 2005.
 83. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:889–94.
 84. Gabriel SE. Tumor necrosis factor inhibition: a part of the solution or a part of the problem of heart failure in rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum.* 2008;58:637–40.
 85. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2011;306:864–71.
 86. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol.* 2015;14:706–14.
 87. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al., ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis — results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326–38.
 88. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al., European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33:1635–701.
 89. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB, Gibbons R, et al., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129:S49–73.
 90. D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Masaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743–53.
 91. Marrugat J, Solanas P, D’Agostino R, Sullivan L, Ordoñas J, Córdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:253–61.
 92. Marrugat J, D’Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordoñas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary heart disease risk function to European Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57:634–8.
 93. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61:40–7.
 94. Friedewald VE, Cather JC, Gelfand JM, Gordon KB, Gibbons GH, Grundy SM, et al. AJC editor’s consensus: Psoriasis and coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2008;102:1631–43.
 95. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. Working Group on Comorbidity in Psoriasis. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1387–404.
 96. Radtke MA, Mrowietz U, Feuerhahn J, Härter M, von Kiedrowski R, Nast A, et al. Early detection of comorbidity in psoriasis: Recommendations of the National Conference on Healthcare in Psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13:674–90.