

ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



Abordaje integral de la comorbilidad del paciente con psoriasis

E. Daudén^a, S. Castañeda^b, C. Suárez^c, J. García-Campayo^d, A.J. Blasco^{e,*}, M.D. Aguilar^e, C. Ferrándiz^f, L. Puig^g, J.L. Sánchez-Carazo^h, en representación del Grupo de Trabajo en Comorbilidades asociadas a la Psoriasis[☆]

^a Servicio de Dermatología. IIS-Princesa. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. España

^b Servicio de Reumatología. IIS-Princesa. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. España

^c Servicio de Medicina Interna. IIS-Princesa. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. España

^d Servicio de Psiquiatría. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. España

^e Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud. Madrid. España

^f Servicio de Dermatología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. España

^g Servicio de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España

^h Servicio de Dermatología. Hospital General. Valencia. España

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Comorbilidades;
Artritis psoriásica;
Diabetes mellitus;
Obesidad;
Enfermedad
cardiovascular;
Hipertensión arterial;
Dislipemia;
Síndrome metabólico;
Hígado graso;
Cáncer;
Linfoma;
Enfermedad
inflamatoria intestinal;
Ansiedad;
Depresión;

Resumen En los últimos años, se está prestando especial importancia a la relación de la psoriasis con otras enfermedades concomitantes. El manejo temprano y adecuado del paciente con psoriasis se ha de contemplar, por tanto, desde un punto de vista integral, tanto para el diagnóstico temprano de la comorbilidad, como para su prevención y tratamiento, así como para evitar que los medicamentos utilizados en las enfermedades asociadas puedan interferir el curso de la psoriasis, o viceversa.

Como ayuda a este abordaje integral de la psoriasis, se plantea la elaboración de esta guía de práctica clínica enfocada específicamente hacia el manejo de la comorbilidad, y dirigida especialmente a dermatólogos. Esta guía se centra en las enfermedades más prevalentes en la psoriasis: artritis psoriásica, enfermedad cardiovascular a través del estudio de sus principales factores de riesgo (obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia y síndrome metabólico), hígado graso no alcohólico, enfermedad inflamatoria intestinal, linfoma y cáncer de piel, ansiedad y depresión. También se consideran otros factores de riesgo cardiovascular relacionados con los hábitos de vida, como el consumo de tabaco y de alcohol.

El objetivo principal de esta guía es proporcionar al dermatólogo una herramienta ágil y precisa que protocolice el diagnóstico de la comorbilidad y le facilite la toma de decisiones en relación con la derivación y el tratamiento del paciente con alguna enfermedad asociada. Los objetivos específicos son: a) documentar sobre la comorbilidad más

☆I. Belinchón, X. Bordas, L. Borrego, J.M. Careaga, V. García-Patos, J.M. Hernánz, E. Herrera, J.L. López-Estebanz, J.C. Moreno, M. Ribera, M.A. Rodríguez-Prieto y A. Zulaica

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ablasco@taiss.com (A.J. Blasco).

Tabaco;
Alcohol

frecuente en psoriasis, aportando datos sobre la prevalencia y la importancia de cada una de estas enfermedades en el ámbito de la consulta de dermatología; *b*) orientar en el protocolo de exploración física, pruebas diagnósticas y criterios clínicos que permitan realizar un diagnóstico de sospecha de estas enfermedades; *c*) establecer los criterios de derivación de los pacientes con sospecha de comorbilidad al especialista correspondiente; *d*) informar sobre los tratamientos utilizados en el manejo de la psoriasis que modifican el curso de cada una de las enfermedades asociadas, e *e*) informar sobre los tratamientos utilizados en el manejo de estas enfermedades que pueden influir en el curso de la psoriasis.

La guía ha sido elaborada por un grupo de trabajo constituido por metodólogos y expertos. La selección y la documentación sobre las enfermedades a incluir y los datos de prevalencia de cada una se han basado en una revisión sistemática de la bibliografía científica y en la síntesis de la evidencia disponible. Las recomendaciones sobre criterios diagnósticos se han basado en las principales guías de práctica clínica de cada una de las enfermedades y en recomendaciones del grupo de expertos. La información sobre las repercusiones terapéuticas de la psoriasis en la comorbilidad se ha obtenido a partir de la ficha técnica de los diferentes fármacos, y de las diferentes enfermedades en la psoriasis a partir de los artículos encontrados en la revisión.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Psoriasis;
Comorbid disease;
Psoriatic arthritis;
Diabetes;
Obesity;
Cardiovascular disease;
Hypertension;
Dyslipidemia;
Metabolic syndrome;
Fatty liver;
Cancer;
Lymphoma;
Inflammatory bowel disease;
Anxiety;
Smoking;
Alcohol consumption

Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis

Abstract The relationship between psoriasis and associated diseases has drawn particular interest in recent years. To provide appropriate management of psoriasis from an early stage, it is necessary to include prompt diagnosis of concomitant disease and to prevent and treat any comorbidity found. Such an integrated approach also serves to ensure that the drugs used to treat associated diseases do not interfere with the management of psoriasis, and vice versa.

This clinical practice guideline on the management of comorbidity in psoriasis has been drawn up to help dermatologists to achieve an integrated approach to this inflammatory disease. The guide focuses primarily on the diseases most often found in patients with psoriasis, which include psoriatic arthritis, cardiovascular disease, nonalcoholic fatty liver disease, inflammatory bowel disease, lymphoma, skin cancer, anxiety, and depression. Cardiovascular disease is approached through the study of its major risk factors (obesity, diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, and metabolic syndrome). Other cardiovascular risk factors related to lifestyle, such as smoking and alcohol consumption, are also discussed.

The overall aim of this guide is to provide the dermatologist with a precise, easy-to-use tool for systematizing the diagnosis of comorbidity in these patients and to facilitate decisions regarding referral and treatment once associated diseases have been found. The specific objectives are as follows: *a*) to review the most common diseases associated with psoriasis, including the prevalence of each one and its importance to the dermatologist; *b*) to provide guidelines for the physical examination, diagnostic tests, and clinical criteria on which to base a preliminary diagnosis; *c*) to establish criteria for the appropriate referral of patients with suspected comorbidity; *d*) to provide information on how therapies for psoriasis may modify the course of associated diseases, and *e*) to provide information concerning treatments prescribed for associated diseases that may have an impact on the course of psoriasis.

This guide has been written by a working group of guideline methodologists and clinical experts. The selection of the diseases included was based on a systematic review of the literature and a summary of available evidence; information on the prevalence of each comorbidity was also taken from the literature. The recommendations on diagnostic criteria are based on the main clinical practice guidelines for each of the diseases discussed and on the recommendations of the expert advisory group. The information regarding the repercussions of psoriasis treatments on comorbid diseases was obtained from the summary of product characteristics of each drug. The statements concerning the impact on psoriasis of the associated diseases and their treatment are based on the review of the literature.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved

Abreviaturas utilizadas

AALT:	alanina-aminotransferasa
APs:	artritis psoriásica
AST:	aspartato-aminotransferasa
BAL:	inventario de ansiedad de Beck
BDI:	inventario de depresión de Beck
CAGE:	<i>Cut-down, Annoyed, Guilty, Eye-opener</i>
CCB:	carcinoma basocelular
CCE:	carcinoma espinocelular
CCNM:	cáncer cutáneo no melanoma
CDT:	coferrina deficiente en hidratos de carbono
cHDL:	colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
cLDL:	colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
CPNM:	cáncer de piel no melanoma
CT:	colesterol total
CU:	colitis ulcerosa
DLP:	dislipemia
DM:	diabetes mellitus
EADG:	escala de ansiedad y depresión de Goldberg
EC:	enfermedad de Crohn
EI:	enfermedad inflamatoria intestinal
EPOC:	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FA:	fosfatasa alcalina
f.t.:	ficha técnica
GGT:	gammaglutamil transpeptidasa
GOT:	glutamicooxalacética transaminasa
GPC:	guía de práctica clínica
HADS:	escala de ansiedad y depresión hospitalaria
HCy:	homocisteína
HGNA:	hígado graso no alcohólico
HHCy:	hiperhomocisteinemia
HLP:	hiperlipemia
HR:	<i>hazard ratio</i>
HTA:	hipertensión arterial
IC:	intervalo de confianza
IECA:	inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
LH:	linfoma de Hodgkin
LNH:	linfoma no-hodgkiniano
MAST:	<i>Michigan Alcoholism Screening Test</i>
MTX:	metotrexato
OR:	<i>odds ratio</i>
PAD:	presión arterial diastólica
PAPPS:	Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud
PAS:	presión arterial sistólica
PCR:	proteína C reactiva
PUVA:	psoraleno y radiación ultravioleta A
RM:	resonancia magnética
SM:	síndrome metabólico
STAI:	Spielberg State-Trait Anxiety Scale
TAISS:	Técnicas Avanzadas de Investigación en Servicios de Salud
TC:	tomografía computarizada
TG:	triglicéridos
TNF:	factor de necrosis tumoral
VCM:	volumen corpuscular medio

I. INTRODUCCIÓN**I.1. Comorbilidad en psoriasis**

En los últimos años, se está prestando especial importancia a la relación de la psoriasis con otras enfermedades concomitantes¹. En una cohorte de casi 3.000 pacientes, se encontró asociación entre psoriasis y diabetes mellitus (DM), obesidad, enfermedad coronaria e hipertensión arterial (HTA)². Más recientemente, se ha visto que el síndrome metabólico (SM) (obesidad abdominal, HTA, hiperglucemia y dislipemia) es la comorbilidad más frecuentemente asociada a la psoriasis¹ y que también hay asociación con la enfermedad de Crohn (EC), el cáncer y la depresión. Otros factores de riesgo para la enfermedad coronaria, como el consumo de tabaco³ o el alcohol⁴, también se han relacionado con la presencia de psoriasis. Se ha comentado que la explicación de algunas de estas asociaciones puede basarse en el perfil genético, así como en el componente inflamatorio que conlleva la enfermedad y que causa resistencia a la insulina^{5,6}.

La detección temprana y el tratamiento adecuado de estas enfermedades es importante, dado que podría permitir prevenir su evolución a fases más graves. En el caso de la artritis psoriásica (APs), se ha visto que tiene una evolución semejante a la de la artritis reumatoide con destrucción y pérdida de la función articular, mientras que su tratamiento temprano puede frenar esta evolución⁷. Por ello, se han desarrollado diversos cuestionarios para su diagnóstico temprano: Toronto Psoriatic Arthritis Screen (ToPAS)⁸, Psoriatic Arthritis Screening and Evaluation (PASE)⁹ y Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST)¹⁰. En relación con las otras enfermedades, han surgido iniciativas que han elaborado protocolos de seguimiento de parámetros somáticos y hemáticos dirigidos a detectar su presencia en pacientes con psoriasis^{11,12}.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que algunos de los fármacos utilizados en el tratamiento de la psoriasis pueden empeorar algunas de estas enfermedades (por ejemplo, la acitretina puede aumentar los valores de lípidos en sangre, o la ciclosporina, la presión arterial), y que medicamentos utilizados para las enfermedades concomitantes pueden afectar a la psoriasis (bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], interferón, diuréticos, etc.).

Por tanto, el tratamiento del paciente con psoriasis se ha de contemplar desde un punto de vista integral, tanto para el diagnóstico temprano de la comorbilidad, como para su prevención y tratamiento, así como para evitar que los medicamentos utilizados en las enfermedades asociadas puedan interferir el curso de la psoriasis, o viceversa. Como ayuda a este manejo integral de la psoriasis, se plantea la elaboración de esta guía de práctica clínica (GPC) enfocada específicamente hacia el manejo de la comorbilidad y dirigida especialmente a dermatólogos.

I.2. Enfermedades de las que trata la guía

Esta guía se centra en las enfermedades más prevalentes en la psoriasis: APs, enfermedad cardiovascular a través del estudio de sus principales factores de riesgo (obesidad, DM, HTA, dislipemia [DLP] y síndrome metabólico), hígado graso

no alcohólico, enfermedad inflamatoria intestinal, linfoma y cáncer de piel, ansiedad y depresión. También se consideran otros factores de riesgo cardiovascular relacionados con los hábitos de vida, como el consumo de tabaco y de alcohol.

II. OBJETIVOS

II.1. Objetivo general

Proporcionar al dermatólogo una herramienta ágil y precisa que protocolice el diagnóstico de la comorbilidad asociada a la psoriasis y le facilite la toma de decisiones en relación con la derivación y el tratamiento del paciente con alguna enfermedad acompañante.

II.2. Objetivos específicos

1. Documentar sobre las comorbilidades más frecuentes en la psoriasis, aportando datos sobre la prevalencia y la importancia de cada una de estas enfermedades en el ámbito de la consulta de dermatología.
2. Orientar en el protocolo de exploración física, pruebas diagnósticas y criterios clínicos que permitan realizar un diagnóstico de sospecha de estas enfermedades.
3. Establecer los criterios de derivación de los pacientes con sospecha de comorbilidad al especialista correspondiente.
4. Informar sobre los tratamientos utilizados en el tratamiento de la psoriasis que modifican el curso de cada una de las enfermedades asociadas.
5. Advertir sobre los tratamientos utilizados en el manejo de estas enfermedades que pueden influir en el curso de la psoriasis.

III. METODOLOGÍA

La guía ha sido elaborada por un grupo de trabajo constituido por metodólogos y expertos. La selección y la documentación sobre las enfermedades a incluir y los datos de prevalencia de cada una se han basado en una revisión sistemática de la bibliografía científica y en la síntesis de la evidencia disponible. Las recomendaciones sobre criterios diagnósticos se basan en las principales GPC de cada una de las enfermedades y en recomendaciones del grupo de asesores. La información sobre las repercusiones terapéuticas de la psoriasis en la comorbilidad se ha obtenido a partir de la ficha técnica de los diferentes fármacos, así como de las diferentes enfermedades en la psoriasis, a partir de los artículos encontrados en la revisión. Antes de elaborar la versión definitiva, la guía ha sido validada por un panel de expertos constituido por 16 dermatólogos y se ha sometido a valoración a todos los componentes del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología.

III.1. Descripción del grupo de trabajo

El grupo de trabajo ha estado integrado por un equipo de investigadores aconsejado y supervisado por un grupo de asesores y de expertos en psoriasis:

- Equipo de investigadores: constituido por 3 investigadores y 1 documentalista de TAISS.
- Grupo de asesores: constituido por 4 dermatólogos, 1 internista, 1 reumatólogo y 1 psiquiatra.
- Grupo de expertos: 12 dermatólogos con especial dedicación a la psoriasis.

III.2. Síntesis de la evidencia

Para responder al objetivo 1, se ha realizado una síntesis de la evidencia sobre la prevalencia de las enfermedades asociadas a psoriasis.

III.2.a. Búsqueda de evidencia científica

Se realizó una búsqueda de la evidencia científica en las bases de datos MEDLINE Embase, Índice Médico Español (IME), MEDES (MEDicina en Español) y La Biblioteca Cochrane Plus. Se acotó la búsqueda a documentos publicados desde 1999, en castellano o inglés.

- La estrategia de búsqueda utilizada en MEDLINE fue: (psoriasis) AND (comorbidit* OR arthritis OR diabetes OR obesity OR hypertension OR dyslipemia OR dyslipidemia OR hyperlipidemia OR hypercholesterolemia OR metabolic syndrome OR inflammatory bowel disease OR crohn OR ulcerative colitis OR anxiety OR depression OR *vascular OR vascular OR infarct OR stroke OR coronary heart disease OR ischemic OR atherosclerosis OR smok* OR tobacco OR cigarett* OR alcohol OR overweight OR skin cancer OR skin tumor OR lymphoma OR hepatopathy OR liver diseases OR fatty liver disease OR hepatic steatosis OR hyperuricemia OR hyperuricaemia OR homocysteine OR hyperhomocysteinemia). Limits Activated: Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Consensus Development Conference, Consensus Development Conference NIH, Controlled Clinical Trial, Corrected and Republished Article, Evaluation Studies, Government Publications, Guideline, Journal Article, Multicenter Study, Patient Education Handout, Published Erratum, Technical Report, Validation Studies, English, Spanish, Publication Date from 1999/01/01, Field: Title/Abstract. Se recuperaron 2.358 referencias (29 de abril de 2010).
- La estrategia de búsqueda utilizada en Embase fue: psoriasis:ab,ti AND (comorbidit*:ab,ti OR arthritis:ab,ti OR diabetes AND mellitus:ab,ti OR obesity:ab,ti OR hypertension:ab,ti OR dyslipidemia:ab,ti OR hyperlipidemia:ab,ti OR hypercholesterolemia:ab,ti OR metabolic AND syndrome:ab,ti OR enteritis:ab,ti OR crohn AND disease:ab,ti OR ulcerative AND colitis:ab,ti OR anxiety:ab,ti OR depression:ab,ti OR vascular:ab,ti OR infarction:ab,ti OR stroke:ab,ti OR ischemic AND heart AND disease:ab,ti OR ischemia:ab,ti OR atherosclerosis:ab,ti OR smok*:ab,ti OR tobacco:ab,ti OR cigarett*:ab,ti OR alcohol:ab,ti OR skin AND cancer:ab,ti OR skin AND tumor:ab,ti OR lymphoma:ab,ti OR hepatopathy:ab,ti OR liver AND diseases:ab,ti OR fatty AND liver:ab,ti OR hyperuricemia:ab,ti OR homocysteine:ab,ti OR hyperhomocysteinemia:ab,ti) AND ([english]/lim OR [spanish]/lim) AND [embase]/lim AND [1999-2010]/py. Se recuperaron 78 referencias (10 de mayo de 2010).

- La estrategia de búsqueda utilizada en IME fue: (TI has “psoriasis”) AND (TI has “comorbilidad”) OR (TI has “comorbilidades”) OR (TI has “artritis”) OR (TI has “diabetes”) OR (TI has “obesidad”) OR (TI has “hipertensión”) OR (TI has “dislipemia”) OR (TI has “dislipemias”) OR (TI has “dislipidemia”) OR (TI has “dislipidemias”) OR (TI has “hiperlipidemia”) OR (TI has “hiperlipidemias”) OR (TI has “hipercolesterolemia”) OR (TI has “síndrome metabólico”) OR (TI has “enfermedad inflamatoria intestinal”) OR (TI has “crohn”) OR (TI has “crohn-colitis”) OR (TI has “colitis”) OR (TI has “ansiedad”) OR (TI has “ansiedad-depresión”) OR (TI has “depresión”) OR (TI has “vascular”) OR (TI has “infarto”) OR (TI has “enfermedad coronaria”) OR (TI has “isquemia”) OR (TI has “aterosclerosis”) OR (TI has “arteriosclerosis”) OR (TI has “tabaco”) OR (TI has “fumar”) OR (TI has “cigarro”) OR (TI has “alcohol”) OR (TI has “sobrepeso”) OR (TI has “cáncer de piel”) OR (TI has “linfoma”) OR (TI has “hepatopatía”) OR (TI has “esteatosis”) OR (TI has “hígado graso”) OR (TI has “hiperuricemia”) OR (TI has “hiperuricemias”) OR (TI has “homocisteína”) OR (TI has “homocisteinemia”) OR (TI has “hiperhomocisteinemia”). Límites: Año publicación igual a 1999:2010. Campo: Título en español. Se recuperaron 2 referencias (5 de mayo de 2010).
- La estrategia de búsqueda utilizada en MEDES fue: (psoriasis) AND (comorbilidad* OR artritis OR diabetes OR obesidad OR hipertensión OR dislipemia OR dislipidemia OR hiperlipidemia OR hipercolesterolemia OR síndrome metabólico OR enfermedad inflamatoria intestinal OR crohn OR colitis ulcerosa OR ansiedad OR depresión OR vascular OR infarto OR enfermedad coronaria OR isquemi* OR aterosclerosis OR arteriosclerosis OR arteriosclerosis OR tabaco OR fumar OR cigarr* OR alcohol OR sobrepeso OR cáncer de piel OR linfoma OR hepatopatía OR esteatosis hepática OR hígado graso OR hiperuricemia OR homocisteína OR homocisteinemia OR hiperhomocisteinemia). Límites: Campo: Título y Resumen. Se recuperaron 27 referencias (6 de mayo de 2010).
- La estrategia de búsqueda utilizada en la Biblioteca Cochrane Plus fue: (psoriasis) AND (comorbidit* OR arthritis OR diabetes OR obesity OR hypertension OR dyslipemia OR dyslipidemia OR hyperlipidemia OR hypercholesterolemia OR metabolic syndrome OR inflammatory bowel disease OR crohn OR ulcerative colitis OR anxiety OR depression OR vascular OR infarct OR stroke OR coronary heart disease OR ischemic OR atherosclerosis OR smok* OR tobacco OR cigarett* OR alcohol OR overweight OR skin cancer OR skin tumor OR lymphoma OR hepatopathy OR liver diseases OR fatty liver disease OR hepatic steatosis OR hyperuricemia OR hyperuricaemia OR homocysteine OR hyperhomocysteinemia):TA. Límites: período de fechas 1999-2010. En: Título y Resumen (TA). Se recuperaron 97 referencias (6 de mayo de 2010).
- Con el fin de no perder ningún artículo español que pudiera haber sido publicado en alguna revista española, no indizada en IME o MEDES, se utilizó el buscador de internet Google. En este caso, la estrategia fue más específica para evitar así el “ruido” informativo. La combinación de palabras clave fue: “prevalencia Y comorbilidad Y psoriasis Y España”. Se obtuvieron 1.630 resultados (12 de mayo de 2010). Se revisaron los 100

primeros resultados de la búsqueda. A excepción de un artículo, los restantes ya habían sido recuperados a través de la búsqueda en IME y MEDES. Por lo tanto, se añade 1 referencia a los resultados.

Los hallazgos obtenidos al aplicar las distintas estrategias de búsqueda fueron importados desde el programa Reference Manager, gestor de referencias bibliográficas. Una vez eliminadas las referencias duplicadas, el total de títulos a considerar por parte de los investigadores fue de 2.419 referencias.

III.2.b. Proceso de selección de los estudios

En una primera fase, se realizó la lectura de títulos. Si con la lectura del título el documento no pudo ser excluido, se leyó el abstract; y si tras su lectura no fue excluido, se leyó el documento en texto completo.

III.2.c. Resultados del proceso de selección de estudios

Tras la lectura del título, se eliminaron 1.939 de las 2.419 referencias, por lo que 480 referencias pasaron a la fase de lectura de abstract. Tras la lectura del abstract, se rechazaron 135 artículos, por lo que se ha leído el texto completo de 345 artículos. Tras la lectura del texto se han incluido 112 artículos.

III.3. Otros documentos utilizados

Para cada una de las enfermedades estudiadas, el comité de expertos propuso las GPC actualizadas y recomendadas por las principales sociedades científicas de cada especialidad. Las GPC, junto con la opinión de los expertos, han sido la base para determinar los criterios de diagnóstico y derivación (objetivos 2 y 3).

Asimismo, en la elaboración de cada capítulo, los autores han utilizado bibliografía adicional a la seleccionada en la revisión sistemática, como, por ejemplo, artículos referenciados en los documentos encontrados en la revisión sistemática o bibliografía posterior al período inicial de la búsqueda.

En conjunto (GPC y bibliografía adicional), se han incorporado otras 192 referencias.

III.4. Implicaciones terapéuticas

Las advertencias y las observaciones acerca de las implicaciones que los tratamientos habituales en psoriasis pueden tener en la comorbilidad se han extraído, principalmente, de las fichas técnicas de cada fármaco disponibles en el Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (objetivo 4). Se han descrito únicamente las reacciones adversas muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$). Los efectos adversos descritos para un determinado fármaco se basan en los observados en los ensayos clínicos, y no necesariamente tiene una relación causal con el fármaco, dado que con frecuencia no presentan diferencias estadísticamente significativas con el grupo placebo. Por otra parte, las advertencias y las observaciones sobre las implicaciones que los tratamientos de las enfermedades prevalentes pueden tener en la psoriasis

se han extraído de artículos encontrados en la revisión (objetivo 5).

III.5. Estructura de los capítulos sobre la comorbilidad

Los aspectos que se tratan en cada enfermedad causante de comorbilidad son: *a)* introducción que comenta la importancia de la enfermedad y sus criterios diagnósticos; *b)* evidencia científica de la asociación entre la psoriasis y cada enfermedad concreta. La evidencia científica se acompaña de una tabla con la síntesis de los resultados de los estudios revisados. Se aportan datos de prevalencia en la población general y en pacientes con psoriasis. Cuando existe el dato, se presentan datos de asociación entre psoriasis y enfermedad, tanto sin ajustar, como ajustados por factores de confusión; *c)* recomendaciones sobre el manejo clínico de la enfermedad en la consulta de dermatología: anamnesis, exploración física y pruebas diagnósticas para establecer la sospecha diagnóstica. Periodicidad de la aplicación del protocolo diagnóstico; *d)* criterios de derivación: basados en las GPC y en la opinión de los expertos, y *e)* implicación de la comorbilidad en el manejo terapéutico: detallando qué fármacos utilizados en el tratamiento de la psoriasis modifican el curso de las diferentes enfermedades estudiadas, y qué fármacos utilizados en el tratamiento de la comorbilidad modifican el curso de la psoriasis.

III.6. Algoritmo resumen de la guía

La guía incorpora un algoritmo que resume de forma ágil y gráfica su contenido. El algoritmo contiene datos sobre la anamnesis, la exploración física y las pruebas diagnósticas necesarias para identificar la sospecha de comorbilidad, las pautas de derivación y la implicación de la comorbilidad en el manejo terapéutico.

III.7. Validación de la guía

La guía ha sido validada por un panel de expertos constituido por 16 potenciales usuarios (dermatólogos) y sometida a valoración del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología.

IV. COMORBILIDAD ARTICULAR EN PSORIASIS

IV.1. Artritis psoriásica

IV.1.a. Introducción

La artritis psoriásica (APs) es una enfermedad inflamatoria articular que se asocia a la psoriasis, sin que su gravedad esté necesariamente relacionada con la extensión de la lesión cutánea. Afecta a varones y mujeres por igual, y se puede desarrollar a cualquier edad, incluida la infancia, pero en la mayoría de los casos aparece entre los 30 y los 50 años¹³. La afectación articular es inflamatoria, y cursa con dolor, hinchazón, calor y dificultad de movimiento de la articulación inflamada, lo cual puede ocasionar deformación de las articulaciones afectadas durante la evolución de la enfermedad. La APs es una enfermedad de curso crónico

y recidivante, que evoluciona en forma de brotes, con épocas de inactividad y otras de dolor e inflamación. Se han descrito diferentes formas de presentación, y la más frecuente es la artritis oligoarticular asimétrica, que afecta a ≤ 3 articulaciones de las extremidades. Otras formas de presentación son: *a)* artritis poliarticular simétrica con un curso similar a la artritis reumatoide; *b)* artritis que afecta principalmente a las articulaciones interfalángicas distales de las manos; *c)* artritis mutilante, una forma de presentación menos frecuente, pero que es muy destructiva y deformante, y *d)* artritis que afecta al esqueleto axial y las articulaciones de la pelvis o sacroilíacas, de forma similar a la espondilitis anquilosante. Muchos pacientes presentan una combinación de síntomas de las diferentes formas clínicas, por lo que el espectro clínico es muy heterogéneo y diferente para cada paciente. Además, las formas de inicio oligoarticular pueden transformarse en poliarticulares durante la evolución¹⁴.

Con frecuencia, la APs puede afectar a otras estructuras anatómicas, como pueden ser tendones, ligamentos o huesos, apareciendo lesiones principalmente en la inserción de los tendones y de los ligamentos al hueso (“entesis”), y es frecuente la inflamación de la inserción del tendón de Aquiles en el hueso calcáneo (tendonitis aquilea) y de las fascias plantares (fascitis plantar).

La etiología de la APs es multifactorial, sólo parcialmente conocida y es consecuencia de una suma de factores genéticos, inmunológicos y ambientales. Algunos estudios genéticos han encontrado factores de riesgo compartidos por la psoriasis y la APs. La predisposición a la psoriasis y a la APs está fuertemente ligada a la región HLA de clase I. Otros factores de riesgo implican a la ruta de la interleucina (IL) 23 y la inducción y regulación de linfocitos Th-17 en la patogenia de ambas enfermedades. La secreción de citocinas, como IL-22 e IL-17, podría producir hiperproliferación de queratinocitos y sinoviocitos, y dar lugar a un círculo vicioso de proliferación celular e inflamación en la piel y en las articulaciones¹⁵.

IV.1.b. Criterios diagnósticos de artritis psoriásica

Una de las características de la APs es que se presenta generalmente en pacientes afectados anteriormente por psoriasis. Se estima que, aproximadamente en el 70% de los casos de APs, la afectación cutánea precede a la aparición de síntomas en las articulaciones, mientras que la artritis precede a la enfermedad cutánea en un 15% de casos, y ambas se producen simultáneamente en otro 15%¹⁶. En un estudio transversal realizado en España y Portugal, sólo un 5% de pacientes desarrolló artritis antes de las lesiones cutáneas, y el tiempo medio desde el diagnóstico de psoriasis hasta la aparición de APs fue de 17 años¹⁷. Este amplio período desde la presentación de la psoriasis hasta la aparición de la artritis proporciona una oportunidad única a los dermatólogos para poder diagnosticar a los pacientes en las fases iniciales de la enfermedad, lo que se denomina “APs de reciente comienzo”. Para ello, se han propuesto diferentes criterios de clasificación de la APs, siendo Moll y Wright¹⁸ (1973) los primeros que la identificaron como una entidad clínica diferente de otras enfermedades reumatológicas, y acuñaron la definición característica de la enfermedad: artritis inflamatoria seronegativa asociada a psoriasis. Posteriormente,

diferentes autores han propuesto nuevos criterios de clasificación¹⁹⁻²⁵, y se han desarrollado cuestionarios para utilizarlos como herramientas de cribado que permitan identificar a los pacientes con psoriasis que presentan síntomas de artritis inflamatoria. Entre estos cuestionarios se encuentran los siguientes: Psoriasis and Arthritis Questionnaire (PAQ)²⁶, ToPAS⁸, PASE²⁷ y PEST¹⁰. No está claro qué criterios son los que mejor representan el amplio espectro de la enfermedad, y ninguno de estos cuestionarios ha conseguido el consenso suficiente para ser aceptado de forma universal, bien por desacuerdo clínico, bien por lo engorroso que resultaría la utilización de alguno de ellos en la práctica clínica. Sin embargo, los criterios CASPAR (Classification criteria for Psoriatic Arthritis) son los más aceptados para su aplicación en la práctica clínica diaria^{25,28}.

Los criterios CASPAR fueron propuestos en 2006 por un grupo internacional de investigadores con experiencia acreditada en el estudio de la APs, el grupo GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis), a partir de los resultados de un amplio estudio prospectivo multicéntrico realizado en 13 países, con 588 pacientes diagnosticados de APs y 536 controles con otras formas de artritis inflamatorias (artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedades del tejido conectivo y artritis indiferenciadas)²⁵. Los criterios CASPAR tienen una sensibilidad y una especificidad del 91,4 y el 98,7%, respectivamente. Sin embargo, la duración media de la enfermedad de los pacientes incluidos era de 12,5 años, siendo una limitación importante del estudio. Posteriormente, se han realizado varios estudios en los que los pacientes presentan tiempos de duración de la enfermedad menores, y se han obtenido resultados diferentes. En un estudio retrospectivo de 107 pacientes con APs reciente (duración de la enfermedad de menos de 2,5 años) atendidos en una clínica especializada en APs en un período de 14 años, 106 de los pacientes cumplieron con los criterios CASPAR (sensibilidad del 99,1%)²⁹. Sin embargo, en un estudio prospectivo posterior de 44 pacientes con un tiempo de enfermedad medio de 15,8 semanas (la mitad de ellos con evolución < 12 semanas), se observó una sensibilidad de sólo el 77,3%³⁰. Esta disminución de la sensibilidad podría deberse a otra limitación de estos criterios, como es que, para cumplir los criterios CASPAR, un paciente tiene que tener enfermedad inflamatoria articular (periférica, axial o de las entesis), lo cual no siempre es evidente, sobre todo en las primeras etapas de la APs¹⁶. Además de enfermedad inflamatoria articular, el paciente tiene que tener ≥ 3 puntos en las 5 categorías establecidas de las manifestaciones clínicas, serológicas o radiológicas de la enfermedad (tabla 1).

Como ventajas añadidas, presentan que su aplicación es sencilla, rápida y fácil. Además, tienen dos aportaciones realmente importantes. La primera es que permite clasificar a un paciente de APs en ausencia de psoriasis en el momento del diagnóstico, ya que los tres puntos necesarios para clasificar a un paciente se pueden obtener de los restantes apartados o incluso con una historia familiar de psoriasis. La otra novedad es que se puede clasificar a un paciente con APs aún con factor reumatoide positivo si cumple otras características definidas para obtener los 3 puntos necesarios, aunque su positividad suele ser a títulos bajos.

Tabla 1 Criterios CASPAR²⁵

Para cumplir los criterios CASPAR el paciente tiene que tener enfermedad inflamatoria articular (periférica, axial o entesítica) con 3 o más puntos en cualquiera de los 5 apartados siguientes:

1. Presencia actual de psoriasis, historia personal o familiar de psoriasis:
 - Presencia actual de psoriasis definida como psoriasis en piel o en cuero cabelludo evaluada por un reumatólogo o dermatólogo*.
 - Historia personal de psoriasis que puede obtenerse del paciente, el médico de cabecera, el dermatólogo, el reumatólogo y/u otro personal sanitario cualificado.
 - Historia familiar de psoriasis en un familiar de primer o segundo grado de acuerdo con lo referido por el paciente.
2. Distrofia psoriásica ungueal, incluidas onicólisis, *pitting* e hiperqueratosis observados en la exploración actual.
3. Test negativo para el factor reumatoide determinado por cualquier método excepto por látex. Es preferible mediante ELISA o nefelometría y los valores serán los del laboratorio local de referencia.
4. Presencia actual de dactilitis, definida como hinchazón de todo el dedo, o historia de dactilitis recogida por un reumatólogo.
5. Evidencia radiográfica de neoformación ósea yuxtaarticular cerca de los márgenes de la articulación. Se trata de una osificación mal definida (excluidos osteofitos) observada en la radiografía simple de manos o pies.

*Psoriasis actual tiene una puntuación de 2; el resto de características puntúan como 1. Las puntuaciones de los 3 subapartados del punto 1 son excluyentes entre sí.

Por lo tanto, aunque en principio los criterios CASPAR se desarrollaron para utilizarlos en el contexto de la investigación clínica y, en general, los criterios de clasificación no deberían utilizarse con propósitos de diagnóstico en la práctica clínica habitual³¹, las ventajas anteriormente mencionadas, unidas a sus elevadas sensibilidad y especificidad, hace que los criterios CASPAR (tabla 1) sean muy interesantes para su aplicación en la práctica clínica.

IV.1.c. Evidencia científica

En el anexo 1 se muestran los resultados de prevalencia de APs en pacientes con psoriasis y sus intervalos de confianza (IC) del 95%, obtenidos en los estudios realizados. Cuando no se disponía de los IC, éstos se calcularon mediante Epidat en su versión 3.1. La prevalencia de APs en pacientes con psoriasis presenta una gran variabilidad. Esta enorme variabilidad se debe, por una parte, a los diferentes criterios de diagnóstico de psoriasis utilizados. En algunos estudios, el diagnóstico se realiza mediante exploración física en la consulta de dermatología, mientras que en otros se recupera por un código en bases de datos. Por otra parte, los criterios diagnósticos para APs son muy heterogéneos: diagnóstico realizado por un reumatólogo, utilización de cuestionarios dirigidos, preguntando a los pacientes sobre la presencia

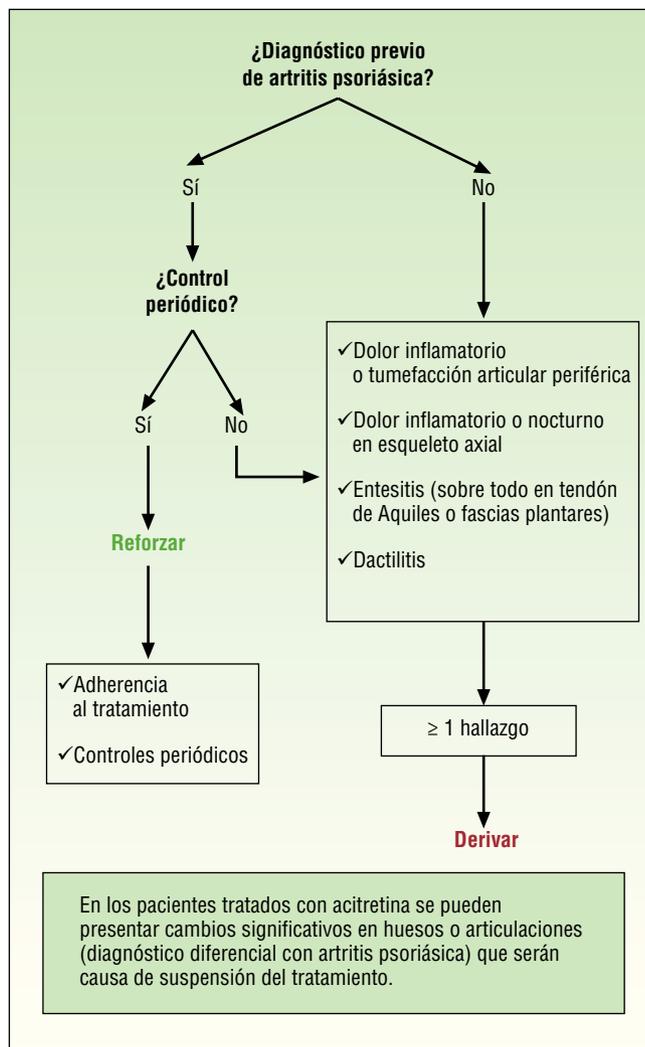


Figura 1 Manejo de la artritis psoriásica.

exclusivamente de artralgiás o bien presencia de artritis, a partir de códigos en bases de datos, etc. Además, se han utilizado diferentes criterios validados, como los criterios de Moll y Wright¹⁸, los criterios del European Spondylarthropathy Study Group²² y los criterios CASPAR²⁵.

Teniendo en cuenta la enorme heterogeneidad de las fuentes de obtención de datos y de los criterios diagnósticos empleados en los estudios realizados, y que la prevalencia varía con la gravedad de la psoriasis³², no tiene sentido obtener un estimador combinado de la prevalencia de APs³³. Considerando todos los estudios, la prevalencia de APs en pacientes psoriásicos oscila entre el 2,0 y el 29,6%, excepto en dos estudios que proporcionan una prevalencia del 46 y el 48%, respectivamente^{34,35}. Sin embargo, en el estudio que presenta datos de mayor prevalencia³⁵, hay una alta probabilidad de sesgo de selección y clasificación, ya que los pacientes eran voluntarios y no se utilizaron criterios de diagnóstico validados³³, combinando exploración física, radiográfica y la utilización del cuestionario canadiense PAQ²⁶. En el estudio realizado en Pakistán, en el cual obtienen una prevalencia del 46%³⁴, hay también una elevada

probabilidad de sesgo de selección, ya que se excluyó a los pacientes con factor reumatoide positivo. En España, en una muestra de 1.774 pacientes con psoriasis, se encuentra un 9,4% de APs, aunque un 17,3% refería algún problema articular³⁶. En un estudio posterior, realizado en España y Portugal, en el que participaron 332 dermatólogos y se incluyó a 3.320 pacientes con psoriasis moderada-grave, el 12,8% de los pacientes presentaban APs¹⁷. En otro estudio multicéntrico internacional en el que se incluyó a 1.560 pacientes con psoriasis en placas realizado en España, el Reino Unido, Italia, Francia y Alemania, la prevalencia fue del 8,1%³⁷. Considerando únicamente los estudios que emplean criterios validados, a excepción del realizado en Pakistán, la prevalencia de APs en pacientes con psoriasis oscila entre el 5,9% en Estados Unidos, y el 29,6% en Italia.

IV.1.d. Manejo clínico en la consulta de dermatología

En la figura 1 se presenta un algoritmo para el manejo clínico de la APs en la consulta de dermatología.

IV.1.d.a. Anamnesis específica

Se preguntará sobre la presencia de dolor inflamatorio o tumefacción articular actual, con especial énfasis en rodillas, tobillos y pequeñas articulaciones de las manos, donde la afectación articular es más frecuente. También se preguntará si hay dolor inflamatorio o nocturno en el esqueleto axial (columna y/o sacroilíacas) y zonas de inserción tendinosa, especialmente talones (tendón de Aquiles) y fascias plantares (plantas de los pies).

IV.1.d.b. Exploración física específica

Inspección (enrojecimiento) y exploración (tumefacción, calor, limitación de movilidad, dolor) de articulación/es dolorosas o tumefactas, y muy especialmente de las inserciones tendinosas ("entesis") más típicas, pues es lo que suele pasar más desapercibido al no reumatólogo (tendón de Aquiles y fascias plantares). Inspección de las extremidades en busca de: a) distrofia ungueal, onicólisis, *pitting* e hiperqueratosis, y b) dactilitis (inflamación "en salchicha" de todo un dedo, de manos o pies).

IV.1.d.c. Exploraciones complementarias específicas

No precisa.

IV.1.d.d. Periodicidad de las exploraciones

Periodicidad anual en psoriasis con tratamiento local y semestral en psoriasis con tratamiento sistémico.

IV.1.d.e. Criterios de derivación de pacientes por sospecha de artritis psoriásica

Los cuestionarios desarrollados para el diagnóstico de la APs (PAQ, ToPAS, PASE y PEST) actualmente no están validados en España, aunque podrían ser una buena opción para identificar los posibles casos de APs en caso de estar validados. Pese a todo, a veces son poco operativos, ya que resultan engorrosos y lleva un tiempo considerable rellenarlos.

El diagnóstico de artritis inflamatoria o la constatación de evidencia radiográfica de neoformación ósea juxtaarticular (excluidos los osteofitos), hacen difícil la aplicación de los criterios CASPAR en la práctica clínica fuera del ambiente reumatológico³⁸. En esta guía proponemos unos

criterios de derivación a reumatología basados en los criterios CASPAR, pero abordables en una consulta no reumatológica. Estos criterios serían indicativos únicamente de sospecha de APs, y sería el reumatólogo quien estaría en disposición de confirmar el diagnóstico.

Dado que se trata de pacientes con psoriasis, se sospechará APs si se cumple alguna de las condiciones siguientes: *a)* dolor inflamatorio (tabla 2) o tumefacción articular periférica; *b)* dolor inflamatorio o nocturno en el esqueleto axial; *c)* evidencia de entesitis (sobre todo en tendón de Aquiles o fascias plantares), o *d)* dactilitis actual, definida como hinchazón de todo el dedo, o historia previa de dactilitis recogida por un reumatólogo.

IV.1.d.f. Actuación en pacientes con diagnóstico previo de artritis psoriásica

En el caso de que el paciente esté siendo controlado periódicamente por su médico o especialista, incidir en la importancia de seguir el tratamiento prescrito y de continuar con las revisiones periódicas. Derivar a los pacientes que no estén siendo controlados periódicamente de la APs.

IV.1.d.g. Implicaciones terapéuticas de la psoriasis en la artritis psoriásica

El tratamiento de la psoriasis con determinados fármacos puede beneficiar el curso de la APs. El metotrexato (MTX) está indicado en APs grave (ficha técnica [f.t.]). Por otra parte, los fármacos biológicos anti-factor de necrosis tumoral (TNF) que actualmente se utilizan para tratar la psoriasis (adalimumab, etanercept e infliximab), están también indicados para el tratamiento de la APs activa y progresiva en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) no ha sido adecuada³⁹. Los tres mejoran la función física en pacientes con APs, y reducen la tasa de progresión del daño articular periférico, medida a partir de una valoración radiológica u otras técnicas de imagen, como ecografía y resonancia magnética (RM), en pacientes con subtipos simétricos poliarticulares de la enfermedad (f.t.).

Según sus fichas técnicas, ciclosporina y acitretina no están indicadas para el tratamiento de la APs. El ustekinumab ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la APs^{40,41}, aunque todavía no dispone de indicación aprobada para esta enfermedad. En la actualidad se están desarrollando estudios en fase III para esta indicación.

Cualquier paciente que presente síntomas musculoesqueléticos atípicos durante el tratamiento con acitretina deberá ser rápidamente valorado, con el fin de excluir posibles cambios óseos inducidos por la acitretina. Si se detectan alteraciones significativas en huesos y/o articulaciones, deberá interrumpirse el tratamiento (f.t.).

V. COMORBILIDAD CARDIOVASCULAR EN PSORIASIS

V.1. Enfermedad cardiovascular y psoriasis

V.1.a. Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) fue causa directa de muerte de más de 4 millones de personas en el mundo en

Tabla 2 Características del dolor de origen inflamatorio de la artritis en general (aplicables también en artritis psoriásica)³⁸

- Duele todo el día, a veces más al levantarse
- Aumenta con la actividad y el ejercicio, aunque a veces se alivia con el ejercicio
- Presente en reposo, incluso nocturno
- Rigidez matutina/entumecimiento > 30 minutos, a veces de horas
- Respuesta favorable a los antiinflamatorios (AINE)
- Signos inflamatorios más o menos evidentes y ausencia de chasquidos articulares

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

el año 2000, de las que 1,9 millones sucedieron en la Unión Europea⁴². En las últimas décadas, se está concediendo una importancia creciente a la relación entre la psoriasis y diferentes factores de riesgo cardiovascular (síndrome metabólico, obesidad, HTA, dislipemia, DM tipo 2) y en consecuencia, su asociación con la presentación de ECV. El mecanismo exacto de esta asociación no está del todo claro, pero se ha visto que pueden estar implicados mediadores celulares y humorales de la inflamación⁴³, que también participan en el desarrollo de la arteriosclerosis y de otros factores de riesgo cardiovascular.

La arteriosclerosis tiene muchas similitudes con la psoriasis y otras enfermedades inflamatorias (artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso, etc.) en relación con el proceso inmunológico, al perfil de los mediadores y a las células inmunológicas implicadas en su patogenia^{44,45}. Los marcadores de la inflamación se encuentran elevados tanto a nivel local, como sistémico. En el caso concreto de la psoriasis, el proceso inflamatorio se acompaña de una alteración de las IL y de altos niveles del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y proteína C reactiva, también presentes en la génesis de la arteriosclerosis.

Otros factores de riesgo cardiovascular comparten igualmente mecanismos patogénicos comunes con la psoriasis. Por ejemplo, en el caso de la obesidad que acompaña al síndrome metabólico, a nivel de los adipocitos se produce un desequilibrio en las citocinas con una secreción excesiva de las más perjudiciales, desde el punto de vista cardiovascular, como las IL-6 y IL-18, TNF- α y leptina, y una liberación disminuida de las citocinas protectoras, como la adiponectina⁴⁶. Algunos trabajos indican un posible papel patogénico de la apolipoproteína E4 (ApoE4) en la psoriasis⁴⁷, que por otra parte también se encuentra relacionada con ciertos tipos de dislipemias⁴⁸.

Además de los mecanismos patogénicos comunes, hay otros factores que pudieran ser la causa de la fuerte asociación entre la psoriasis y la ECV. En primer lugar, hay que destacar el hecho de que comparten factores de riesgo, como el consumo excesivo de alcohol y de tabaco. También la obesidad o el sedentarismo son más frecuentes en los pacientes con psoriasis que en los que no la tienen. En segundo lugar, algunos de los fármacos utilizados de forma sistémica en el tratamiento de la psoriasis pueden producir

o empeorar algunos de los factores de riesgo cardiovascular, como la ciclosporina, que eleva la presión arterial⁴⁹, o la acitretina y ciclosporina, que causan displipemia (f.t.).

V.1.b. Evidencia científica

Se han revisado 15 estudios de la última década que analizan la asociación entre la ECV y la psoriasis (anexo 2). Estos estudios incluyen como ECV: arteriosclerosis (AT), enfermedad isquémica cardíaca (EIC), infarto de miocardio (IM), enfermedad cerebrovascular (ECRV), infarto cerebral (ICe), accidente isquémico transitorio (AIT) y enfermedad vascular periférica (EVP). En una parte importante de estos estudios, se encuentra asociación significativa entre alguna de estas enfermedades y la psoriasis, y con frecuencia las medidas de riesgo calculadas están ajustadas por variables como la edad, el sexo y otros factores de riesgo cardiovascular. Ocho de estos trabajos se han realizado a partir de bases de datos administrativas de Alemania, el Reino Unido, Estados Unidos o Israel. La base de datos General Practice Research Database (GPRD) del Reino Unido se ha utilizado en cuatro de los trabajos. El diseño de los estudios realizados en bases de datos fue de cohorte en todos los casos, salvo en el realizado en Estados Unidos por Kimball et al⁵⁰, que es de casos y controles. El resto de los estudios tuvo un diseño de casos y controles, con excepción del realizado por Pearce et al⁵¹, con un diseño transversal.

Los resultados de prevalencia de IM en pacientes con psoriasis varían considerablemente según los autores, entre el 0,9% (*odds ratio* [OR] = 1,07 (IC del 95%, 0,92-1,23) y 1,6% (OR = 1,22 (IC del 95%, 1,08-1,39) según los datos registrados en dos bases de datos de Estados Unidos⁵⁰ y los encontrados en China⁵², 6% (OR = 1,72 (IC del 95%, 1,29-2,30, tras ajustar por edad, sexo, DM, HTA, HLP y consumo de tabaco) en psoriasis leve, y 8,01% (OR = 2,01 (IC del 95%, 1,45-2,79 tras ajustar por edad, sexo, DM, HTA, HLP y consumo de tabaco) en psoriasis grave. Según estos estudios, la EIC es la ECV más prevalente en psoriasis, oscilando entre el 4,6% (OR = 1,19 (IC del 95%, 1,11-1,29) y el 7,8% (OR = 1,18 (IC del 95%, 1,12-1,25). También destacan la ECRV que oscila entre el 3,1% (OR = 1,19 (IC del 95%, 1,11-1,29) y el 6,5% (OR = 1,13 (IC del 95%, 1,06-1,20) y la EVP que oscila entre el 2,7% (OR = 1,25 (IC del 95%, 1,15-1,41) y el 4,9% (OR = 1,26 (IC del 95%, 1,17-1,35).

En los estudios de cohorte realizados, la medida de riesgo más habitualmente utilizada ha sido el *hazard ratio* (HR). Para el IM, se ha encontrado un HR = 1,21 (IC del 95%, 1,10-1,42) en pacientes con psoriasis sin especificar su gravedad y sin ajustar por factores de riesgo cardiovasculares⁵³. En otro estudio, en el que se presentan datos según la gravedad y se ha ajustado por factores de riesgo cardiovasculares, se obtiene un HR = 1,54 (IC del 95%, 1,24-1,91) en psoriasis leve y un HR = 7,08 (IC del 95%, 3,06-16,36) en psoriasis grave⁵⁴. Para el ICe se describe un HR = 1,12 (IC del 95%, 1,00-1,25) en pacientes con psoriasis sin especificar su gravedad y sin ajustar por factores de riesgo cardiovasculares⁵³. En otro estudio, en el que se presentan datos según la gravedad y se ha ajustado por factores de riesgo cardiovasculares, se obtiene un HR = 1,06 (IC del 95%, 1,01-1,11) en psoriasis leve y un HR = 1,43 (IC del 95%, 1,10-1,87) en psoriasis grave⁵⁵. En EIC se han aportado datos de dos estudios, y se ha encontrado una asociación

significativa únicamente en uno de ellos, con un HR = 1,20 (IC del 95%, 1,12-1,29). Resultados similares a este último se han encontrado para AT y EVP. En el caso de psoriasis grave, el riesgo de mortalidad por ECV encontrado ha sido un HR = 1,57 (IC del 95%, 1,26-1,96).

V.1.c. Manejo clínico de la enfermedad cardiovascular en dermatología

Los objetivos principales de esta guía no incluyen diagnosticar o tratar la ECV en cualquiera de sus manifestaciones (infarto, angina, ictus, AIT o isquemia vascular periférica), sino detectar a los individuos afectados de psoriasis con riesgo de ella. La sintomatología de estas enfermedades es lo suficientemente florida como para que los pacientes sean habitualmente diagnosticados y tratados por los profesionales correspondientes. Sin embargo, en esta guía sí se quiere incidir en el diagnóstico de los factores de riesgo de la ECV, con el propósito de realizar prevención primaria de la ECV. Estos factores de riesgo son más frecuentes en pacientes con psoriasis. El papel del dermatólogo sería, pues, buscar y realizar un diagnóstico de sospecha de estos factores de riesgo cardiovascular y, en su caso, derivar al paciente al especialista correspondiente para el diagnóstico de confirmación y su tratamiento, así como dar unas recomendaciones de vida saludable en relación con el consumo de tabaco, el ejercicio físico y la dieta.

V.1.c.a. Anamnesis específica

El dermatólogo deberá preguntar al paciente sobre la existencia de ECV diagnosticada y su seguimiento periódico por el especialista correspondiente (cardiólogo, neurólogo, internista, etc.). También deberá preguntar sobre el tratamiento específico para la ECV de cara a las posibles implicaciones terapéuticas con la psoriasis.

V.1.c.b. Periodicidad de la anamnesis

Periodicidad anual en psoriasis con tratamiento local y semestral en psoriasis con tratamiento sistémico.

V.1.c.c. Implicaciones terapéuticas de la psoriasis en la enfermedad cardiovascular

—*Metotrexato*: el tratamiento de la psoriasis con MTX podría promover la aparición de hiperhomocisteinemia (HHCy) y, por lo tanto, aumentar el riesgo de enfermedad vascular. Sin embargo, el MTX también tiene un efecto beneficioso disminuyendo la inflamación, por lo que podría tener efecto vasculoprotector. Con el objetivo de evaluar el efecto del tratamiento con MTX en la incidencia de enfermedades vasculares en pacientes con psoriasis y artritis reumatoide, Prodanovich et al⁵⁶ realizaron un estudio de cohorte retrospectiva de veteranos de Estados Unidos, y encontraron que los pacientes tratados con MTX presentan una incidencia menor de enfermedades vasculares (cardiovasculares, cerebrovasculares y arteriosclerosis). Además, el uso concomitante de ácido fólico con MTX también reduce la incidencia de enfermedad vascular en pacientes tratados con MTX.

—*Biológicos*: varios estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide concluyen que los pacientes tratados con fármacos anti-TNF presentan una incidencia menor de episodios cardiovasculares^{57,58}. Por otra parte,

diferentes estudios han demostrado que en pacientes con artritis reumatoide tratados con infliximab mejora la función endotelial y se produce un incremento de los niveles de adiponectina⁵⁹⁻⁶¹, por lo que altos niveles de adiponectina están asociados con un riesgo menor de IM^{62,63}. Por lo tanto, y aunque no se han encontrado estudios en pacientes con psoriasis, teniendo en cuenta los mecanismos de enfermedad compartidos por artritis reumatoide y psoriasis, se podría pensar que los pacientes con psoriasis tratados con anti-TNF puedan presentar también una incidencia menor de episodios cardiovasculares.

Por otra parte, el efecto de los biológicos anti-TNF puede ser nocivo para la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), y están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave previa o conocida (grado III/IV según la clasificación de la New York Heart Association [NYHA], correspondientes a disnea de pequeños esfuerzos o de reposo) y deberán utilizarse con precaución en los pacientes con insuficiencia cardíaca leve (grado I/II según la clasificación de la NYHA, correspondientes a disnea de grandes o moderados esfuerzos)⁶⁴. Los pacientes deberán ser controlados atentamente y no se deberá continuar el tratamiento con fármacos biológicos en pacientes que desarrollen síntomas nuevos o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

V.1.c.d. Implicaciones terapéuticas de la enfermedad cardiovascular en la psoriasis

Las implicaciones terapéuticas de la ECV sobre la psoriasis responden especialmente al tratamiento de los factores de riesgo, por lo que se describen en los capítulos correspondientes.

VI. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA PSORIASIS

VI.1. Obesidad y psoriasis

VI.1.a. Introducción

La obesidad es una condición crónica multifactorial fruto de la interacción entre genotipo y ambiente, que afecta a un gran porcentaje de la población de países y que puede estar presente en cualquier edad, sexo y condición social. La prevalencia de la obesidad ha aumentado y continúa incrementándose de forma alarmante en nuestra sociedad, así como en países de economía en transición, adquiriendo proporciones epidémicas. La obesidad aumenta de modo sustancial no sólo el riesgo de DM y de ECV, sino también de ciertos tipos de cáncer⁶⁵ y otras enfermedades altamente prevalentes, de tal manera que se ha convertido en la segunda causa de mortalidad prematura y evitable, después del tabaco⁶⁶.

Habitualmente, el diagnóstico de obesidad se realiza en función del índice de masa corporal (IMC), aunque en el caso de los deportistas y en ancianos no es un buen indicador del contenido en grasa. Sin embargo, es el método diagnóstico recomendado por diferentes sociedades médicas y organizaciones de salud internacionales dada su

reproducibilidad, facilidad de utilización y capacidad de reflejar la adiposidad en la mayoría de la población. El IMC se calcula mediante la fórmula: peso en kg/talla en m². Los criterios de clasificación⁶⁷ son: a) peso insuficiente: IMC < 18,5 kg/m²; b) normopeso: IMC 18,5-24,9 kg/m²; c) sobrepeso: IMC 25,0-29,9 kg/m²; d) obesidad de tipo I: IMC 30,0-34,9 kg/m²; e) obesidad de tipo II: IMC 35,0-39,9 kg/m²; f) obesidad mórbida: IMC > 40,0. Para la población infantil y juvenil, se utilizan como criterios para definir el sobrepeso y la obesidad los valores específicos por edad y sexo del percentil 85 y 97 del IMC, respectivamente, utilizando las tablas de Cole et al⁶⁸. En función del perímetro abdominal, la obesidad puede también clasificarse en obesidad central o periférica, comportando un riesgo cardiovascular mayor la primera. El diagnóstico de obesidad central se establece en el caso de los varones si el perímetro abdominal supera los 102 cm y en el caso de las mujeres, 88 cm.

En España, según los resultados del estudio DORICA⁶⁹, se estima una prevalencia de obesidad del 15,5% (IC del 95%, 15,2-15,8%) entre los 25 y 60 años, siendo más elevada en las mujeres (17,5% (IC del 95%, 17,2-18,0%)), que en los varones (13,2% (IC del 95%, 12,8-13,7%)). La prevalencia de sobrepeso se estima en un 39,2% (IC del 95%, 38,6-39,7%) y es más elevada en el colectivo masculino (46,4% (IC del 95%, 45,2-47,1%)) en comparación con el grupo de mujeres (32,9% (IC del 95%, 32,4-33,4%)). En conjunto, el exceso ponderal se estima que afecta al 54,7% de la población entre 25 y 64 años.

VI.1.b. Evidencia científica

Se han revisado 23 trabajos de los últimos 10 años que estudian la asociación entre obesidad y psoriasis. Cinco de los trabajos se han realizado en el Reino Unido, 6 en Italia, 3 en Estados Unidos, 2 en Israel, 2 en Alemania, 1 en Kuwait, 1 en China, 1 en Taiwán, 1 en Suecia y 1 en los Países Bajos (anexo 3). Once de los estudios se han realizado en grandes series de pacientes y controles a partir de bases de datos automatizadas (5 en la General Practice Research Database del Reino Unido; 2 en Israel en el Clalit Health Service; 2 en una aseguradora alemana; 1 en un estudio sobre enfermeras en Estados Unidos, y 1 en bases de datos de Medicare en Estados Unidos). El resto de los estudios se han realizado a partir de pacientes de consultas de dermatología o de pacientes ingresados por psoriasis, por tanto con series más pequeñas. Cinco de los estudios tenían diseño de cohorte y ocho, un diseño transversal. En el resto, el diseño fue de casos y controles.

En la mayoría de estos trabajos, se encuentra una asociación significativa entre psoriasis y obesidad, incluso entre psoriasis y sobrepeso. El riesgo de presentar obesidad o sobrepeso aumenta con la gravedad de la psoriasis. En una parte importante de estos trabajos, el riesgo se presenta ajustado por diferentes variables, entre ellas por la edad y el sexo. En los trabajos que analizan la asociación sin tener en cuenta la gravedad de la psoriasis, la prevalencia encontrada para sobrepeso oscila entre el 22 y el 37%, mientras que para la obesidad oscila entre el 11 y el 34%. Cuando se ha medido la prevalencia teniendo en cuenta la gravedad de la psoriasis, se ha encontrado en los casos de psoriasis leve prevalencias de sobrepeso entre el

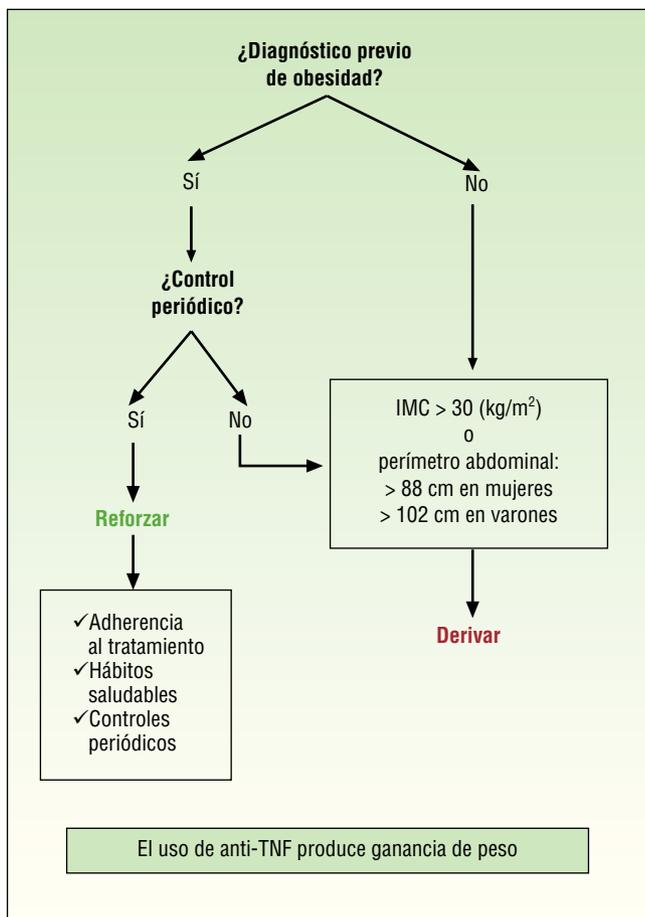


Figura 2 Manejo de la obesidad.

anti-TNF: anti-factor de necrosis tumoral; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 3 Recomendaciones para medir correctamente el perímetro abdominal

1. Utilizar una cinta métrica tradicional
2. Con el paciente de pie, pasar la cinta alrededor de la cintura, a nivel del punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca (aproximadamente a la altura del ombligo)
3. Pedir al paciente que respire normalmente
4. La medición se realiza por el lugar indicado anteriormente, ajustando la cinta después de la espiración

34 y el 35%, y de obesidad entre el 14 y el 17%; mientras que cuando la psoriasis es moderada-grave, la prevalencia de sobrepeso osciló entre el 35 y el 40% y la de obesidad, entre el 20 y el 42%. Las medidas de riesgo para sobrepeso presentadas por los estudios de casos y controles o transversales para la psoriasis en general oscilaron entre un OR = 1,1 (IC del 95%, 1,04-1,02) y un OR = 1,6 (IC del 95%, 1,0-2,4); para los casos de psoriasis leve o leve-moderada entre un OR = 1,12 (IC del 95%, 1,10-1,14) y un OR = 1,2

(IC del 95%, 1,13-1,18), y para los casos de psoriasis grave entre un OR = 1,10 (IC del 95%, 1,04-1,24) y un OR = 1,3 (IC del 95%, 1,1-1,4). En cuanto a las medidas de riesgo para obesidad para la psoriasis en general oscilaron entre un OR = 1,2 (IC del 95%, 0,9-1,6) y un OR = 2,7 (IC del 95%, 1,4-5,1); para los casos de psoriasis leve o leve-moderada entre un OR = 1,1 (IC del 95%, 1,08-1,12) y un OR = 2,4 (IC del 95%, 1,9-2,9), y para los casos de psoriasis grave entre un OR = 1,5 (IC del 95%, 1,2-2,0) y un OR = 5,5 (IC del 95%, 3,1-9,7). En un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos para sobrepeso, se encontró un HR = 1,4 (IC del 95%, 1,13-1,73), para obesidad tipo I un HR = 1,48 (IC del 95%, 1,15-1,91) y para obesidad tipo II o mayor un HR = 2,69 (IC del 95%, 2,12-3,40).

VI.1.c. Manejo clínico en consulta de dermatología

En la figura 2 se presenta un algoritmo para el manejo clínico de la obesidad en la consulta de dermatología.

VI.1.c.a. Anamnesis específica

No precisa.

VI.1.c.b. Exploración física específica

Peso (en kg), talla (en m²), cálculo de IMC = peso/talla², perímetro abdominal (para la medición correcta ver recomendaciones de la tabla 3).

VI.1.c.c. Exploraciones complementarias específicas

No precisa.

VI.1.c.d. Periodicidad de las exploraciones

Periodicidad anual en psoriasis con tratamiento local y semestral en psoriasis con tratamiento sistémico.

VI.1.c.e. Criterios de derivación de pacientes con obesidad

Obesidad (IMC > 30 kg/m²) u obesidad abdominal (perímetro abdominal > 88 cm en mujeres o > 102 cm en varones).

VI.1.c.f. Actuación en pacientes con diagnóstico establecido de obesidad

En el caso de que el paciente esté siendo controlado periódicamente por su médico de atención primaria u otro especialista, incidir en la importancia de que siga el tratamiento prescrito, incluidas las recomendaciones sobre hábitos de vida saludables (dieta, ejercicio, abandono de tabaco y alcohol en exceso), y en la importancia de que continúe con las revisiones periódicas.

Derivar a los pacientes que no estén siendo controlados periódicamente por su obesidad.

VI.1.c.g. Implicaciones terapéuticas de la psoriasis en la obesidad

Varios estudios indican que el tratamiento con anti-TNF (adalimumab, etanercept e infliximab) podría inducir una ganancia de peso e incremento de IMC⁷⁰⁻⁷². Este efecto debería tenerse en cuenta en el tratamiento global de pacientes con psoriasis.

VI.1.c.h. Implicaciones terapéuticas de la obesidad en la psoriasis

No se han descrito.

VI.2. Diabetes mellitus y psoriasis

VI.2.a. Introducción

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico caracterizado por la existencia de hiperglucemia producida por un defecto en la secreción y/o la acción de la insulina. La hiperglucemia crónica se asocia a largo plazo con daño, disfunción y fallo de diversos órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Hoy sabemos que una gran parte de las complicaciones asociadas a la DM se pueden prevenir. Para ello es imprescindible el diagnóstico temprano de la enfermedad, un estricto control sobre los valores de glucemia y una alta implicación del paciente. Los síntomas de una hiperglucemia marcada son: poliuria, polidipsia, pérdida de peso, en ocasiones con polifagia. Las consecuencias agudas más graves, potencialmente fatales, de la DM incontrolada son la hiperglucemia con cetoacidosis y el síndrome hiperosmolar no cetósico; sin embargo, la causa más frecuente de mortalidad en el paciente diabético es la ECV.

La clasificación actual de la DM diferencia dos tipos fundamentales: a) DM tipo 1: es el resultado de la destrucción de las células beta pancreáticas, que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina. Representa solamente el 5-10% de todos los pacientes con DM. Suele aparecer en la infancia o juventud, aunque puede aparecer en cualquier momento de la vida y presenta anticuerpos (antiglutamato decarboxilasa, antiisletos pancreáticos o antiinsulina), por lo que se considera una enfermedad autoinmune. Al comienzo suele presentar los síntomas clásicos de la DM, poliuria, polidipsia, pérdida de peso, cetonemia, etc., por lo que para su tratamiento es necesario el uso de insulina desde su inicio; y b) DM tipo 2: representa el 90-95% de todos los casos de DM. Se caracteriza por una insuficiencia relativa, más que absoluta, de insulina y una resistencia a su acción. Suele aparecer en la vida adulta, por encima de los 40 años y no necesita siempre tratamiento con insulina. El riesgo de desarrollar esta forma de DM aumenta con la edad, el peso y la falta de actividad física, siendo más frecuente en obesos, hipertensos y dislipémicos. Puede tardarse años en reconocerla, ya que la hiperglucemia se desarrolla lentamente y en las fases tempranas. A menudo, no es tan grave como para que el paciente advierta alguno de los síntomas clásicos de la DM.

Se ha reconocido a un grupo intermedio de individuos cuyos niveles de glucosa —aunque no cumplen los criterios de DM (ver VI.2.c.e.)— son demasiado elevados para considerarlos normales (glucemia basal entre 101 y 125 mg/dl). Incluirían la alteración de la tolerancia a la glucosa y la alteración de la glucosa en ayunas. De estos pacientes se puede decir que tienen “prediabetes”, lo que indica un riesgo relativamente elevado para desarrollar DM y ECV, incluso en ausencia de la primera.

La DM está incrementando su incidencia y prevalencia de forma creciente en los últimos años, por lo que se ha convertido en uno de los grandes problemas de salud mundial. Este aumento de la prevalencia se puede atribuir a varias causas: por un lado, a la modificación del criterio diagnóstico de DM (en el que se ha reducido el dintel de glucemia en ayunas de 140 mg/dl a 126 mg/dl)^{73,74} y, por

otro, al progresivo envejecimiento de la población, unido a los cambios en los estilos de vida, caracterizados por menor actividad física y hábitos dietéticos que favorecen enfermedades como la obesidad⁷⁵. Otros factores que se asocian con el desarrollo de la DM, además de la edad avanzada y la obesidad, son la historia familiar de DM, el sedentarismo, el nivel socioeconómico bajo, la tolerancia alterada a la glucosa, la HTA y la hiperlipemia⁷⁶.

Un estudio de 2004 estimaba que en el año 2025 pueden llegar a 366 millones las personas diabéticas en el mundo, sobre todo a expensas de la DM tipo 2⁷⁷. Entre los principales países a la cabeza en cuanto a crecimiento de DM figuran India, China, Indonesia, Pakistán o Bangladesh, al lado de países “desarrollados” como Estados Unidos, Italia y Japón. Las repercusiones de la DM en la salud de la población se basan en una elevada prevalencia, que conlleva un alto coste socioeconómico, por la aparición a lo largo del tiempo de numerosas complicaciones microvasculares y macrovasculares conforme avanza la historia natural de la enfermedad. Todo ello implicará una tremenda comorbilidad que desembocará en tasas de mortalidad muy elevadas en esta población.

La prevalencia de DM en España se sitúa en torno a un 6,5% para la población entre los 30 y los 65 años, la cual oscila en diferentes estudios entre el 6 y el 12%⁷⁸⁻⁸¹. Los datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) muestran que, de 1993 a 2003, la prevalencia de DM (declarada por los encuestados) ha aumentado del 4,1 al 5,9%, alcanzando el 16,7% en el rango de edad entre 65 y 74 años, y el 19,3% en los mayores de 75 años⁸².

VI.2.b. Evidencia científica

Se han revisado 25 estudios que analizan la asociación entre DM y psoriasis. Cinco de ellos realizados en Estados Unidos, 4 en Israel, 1 en Kuwait, 1 en China, y los 14 restantes, en Europa (anexo 4). Dieciséis de los estudios se han realizado en grandes series de pacientes y controles a partir de bases de datos automatizadas (6 en la General Practice Research Database del Reino Unido; 4 en Israel [3 en la Clalit Health Service y 1 en la Maccabi Healthcare Services]; 2 en una aseguradora alemana; 1 en un estudio sobre enfermeras en Estados Unidos; 1 en una aseguradora de salud para veteranos en Estados Unidos; 1 en la IMS Health Integrated Claims Database y en la MarketScan Comercial Claims and Encounters Database de Estados Unidos, y 1 en la base de datos del National Health and Wellness Survey en Estados Unidos). El resto de los estudios se han realizado a partir de pacientes de consultas de dermatología o de pacientes ingresados por psoriasis, por lo que las series suelen ser más pequeñas. Tres de los estudios tenían diseño de cohorte y otros tres, un diseño transversal. En el resto el diseño fue de casos y controles.

La definición de DM no fue homogénea, en la mayor parte se seleccionó a los pacientes según el código asignado a DM en la base de datos, y en otros estudios el criterio de selección seguido fue la constancia de DM tipo 2 o de medicación antidiabética en la historia clínica o glucemia en ayunas > 6,1 mmol/l.

Las prevalencias de DM encontradas en estos estudios variaron ampliamente entre el 2,35 y el 37,4% en psoriasis en general y entre el 7,5 y el 41,9% en pacientes con

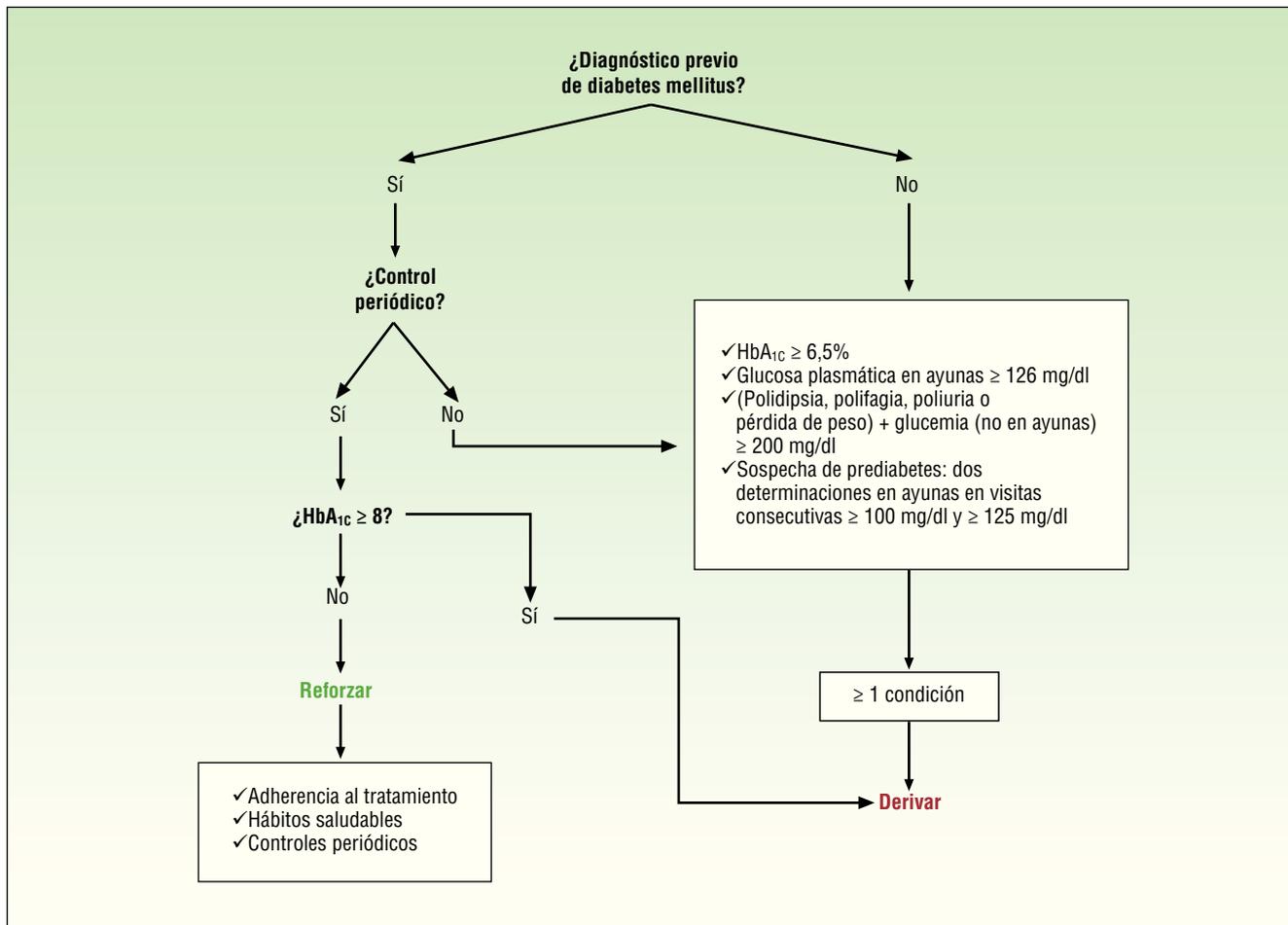


Figura 3 Manejo de la diabetes mellitus.
HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada.

psoriasis grave. Se encontró asociación significativa en 20 de los estudios. Las medidas de riesgo para DM (sin tener en cuenta la gravedad de la psoriasis) presentadas por los estudios de casos y controles o transversales oscilaron entre un OR = 1,13 (IC del 95%, 1,08-1,18) (ajustado por edad, sexo, HTA, hiperlipemia, consumo de tabaco e IMC) y un OR = 3,14 (IC del 95%, 2,68-3,68 (sin ajustar). Para los casos de psoriasis grave oscilaron entre OR = 1,49 (IC del 95%, 1,29-1,73) y un OR = 3,77 (IC del 95%, 2,60-5,47) (ambos estudios sin ajustar). En el estudio de una cohorte de enfermeras⁸³, el riesgo de DM osciló entre un HR = 2,08 (IC del 95%, 1,60-2,69) (ajustado por edad) y un HR = 1,63 (IC del 95%, 1,25-2,12) (ajustado por edad, tabaco, IMC, alcohol y actividad física).

VI.2.c. Manejo clínico en consulta de dermatología

En la figura 3 se presenta un algoritmo para el manejo clínico de la DM en la consulta de dermatología.

VI.2.c.a. Anamnesis específica

Antecedentes familiares de DM, antecedentes personales de DM o de polidipsia, polifagia, poliuria o pérdida de peso, y toma de medicación antidiabética.

VI.2.c.b. Exploración física específica

No precisa.

VI.2.c.c. Exploraciones complementarias específicas

Hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), glucosa plasmática en ayunas.

VI.2.c.d. Periodicidad de las exploraciones

Periodicidad anual en psoriasis con tratamiento local y semestral en psoriasis con tratamiento sistémico.

VI.2.c.e. Criterios de derivación de pacientes por sospecha de diabetes mellitus

Según la American Diabetes Association, se considera DM alguna de las situaciones siguientes⁸⁴: a) HbA_{1c} ≥ 6,5%; b) glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/l), y c) síntomas clásicos de hiperglucemia + una glucemia (tomada al azar a cualquier hora, independiente de la ingesta) en plasma ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l).

Se recomienda derivar a los pacientes con alguna de las situaciones clínicas anteriores.

También sería aconsejable derivar a los pacientes que en dos analíticas consecutivas presenten criterios, según

la ADA 2011, para considerarlos como prediabetes: $HbA_{1c} \geq 5,7$ -< 6,5% o glucemia en ayunas entre 100 mg/dl (6,1 mmol/l) y 125 mg/dl (7,0 mmol/l).

VI.2.c.f. Actuación en pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus

En el caso de que el paciente esté siendo controlado periódicamente por su médico o especialista, incidir en las recomendaciones sobre hábitos de vida saludables (dieta, ejercicio, abandono de tabaco y alcohol en exceso) y seguimiento del tratamiento prescrito. Insistir igualmente en la conveniencia de que continúe con las revisiones periódicas.

Derivar a los pacientes que no estén siendo controlados periódicamente de su DM, o que aun estándolo, presentan cifras de $HbA_{1c} \geq 8\%$.

VI.2.c.g. Implicaciones terapéuticas de la psoriasis en la diabetes mellitus

—*Etanercept*: en pacientes que reciben medicación para la DM, se ha observado hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con etanercept, y se ha necesitado una reducción de la medicación antidiabética en algunos de estos pacientes (f.t.).

—*Adalimumab*: en los ensayos clínicos realizados, el adalimumab produce como reacción adversa frecuente hiperglucemia (f.t.).

Por otra parte, los médicos deben extremar las precauciones cuando consideren el uso de fármacos biológicos en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o con trastornos subyacentes que pudieran predisponer a los pacientes a infecciones, como DM avanzada o mal controlada.

VI.2.c.h. Implicaciones terapéuticas de la diabetes mellitus en la psoriasis

Se han comunicado casos de pacientes tratados con tiazolidinedionas (pioglitazona) en los que ha mejorado la psoriasis^{85,86}. En un estudio piloto realizado en la India, se evaluó el efecto de pioglitazona en la psoriasis⁸⁷. Se trata de un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado, en el que los pacientes (N = 70) recibieron placebo, 15 o 30 mg/día durante 10 semanas. La reducción del PASI fue del 21,6, el 41,1 y el 47,5%, respectivamente (diferencias estadísticamente significativas). Este medicamento también se ha evaluado en pacientes con APs. Diez pacientes con enfermedad articular activa fueron tratados con 60 mg/día durante 12 semanas, y la reducción media del PASI fue del 38%⁸⁸.

VI.3. Hipertensión arterial y psoriasis

VI.3.a. Introducción

Es ampliamente aceptado que la hipertensión arterial (HTA) es un importante factor de riesgo cardiovascular, así como de otras enfermedades que conllevan también un incremento pronunciado del riesgo cardiovascular. Este dato, junto con la prevalencia elevada de HTA en la población^{89,90}, explica el hecho de que en un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se cite a la HTA como primera causa de muerte en todo el mundo⁹¹.

Tabla 4 Definición y clasificación de los niveles de presión arterial*

Categoría	Sistólica	Diastólica
Óptima	< 120 y	< 80
Normal	120-129 y/o	80-84
Normal-alta	130-139 y/o	85-89
HTA grado I	140-159 y/o	90-99
HTA grado II	160-179 y/o	100-109
HTA grado III	≥ 180 y/o	≥ 110

HTA: hipertensión arterial.

*Guía 2007 para el manejo de la hipertensión arterial⁹⁴.

Durante años, se concedió mayor relevancia a la presión arterial diastólica (PAD) que a la presión arterial sistólica (PAS) como factor predictivo de los episodios de morbimortalidad de origen cardiovascular, especialmente en ancianos⁹². Sin embargo, en la actualidad hay amplia evidencia acerca de que la morbimortalidad de origen cardiovascular tiene una relación continua, tanto con la PAS, como con la PAD⁹³, por lo que las directrices de tratamiento de la HTA actuales conceden un papel importante tanto a la PAS como a la PAD, pero sobre todo (aunque no exclusivamente) a la PAS por encima de los 50-55 años⁹⁴.

En España, la prevalencia de HTA en adultos es de aproximadamente un 35% (llegando al 40% en edades medias, y al 68% en los mayores de 60 años) y afecta a unos 10 millones de personas adultas⁹⁵. El grado de conocimiento y tratamiento farmacológico de la HTA en la población general de España es moderadamente alto, pero el control es escaso, sobre todo el de la PAS⁹⁵⁻⁹⁸.

En España, menos del 40% de los pacientes con HTA en tratamiento alcanzan un buen control de la presión arterial (PA), situación que no llega al 15% cuando se trata de pacientes con un riesgo cardiovascular mayor, como diabéticos o pacientes renales^{99,100}. Se estima que un control adecuado de la HTA podría reducir la mortalidad coronaria cerca de un 20% y la cerebrovascular en un 24%¹⁰¹.

Según la guía 2007 para el manejo de la HTA de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea de Hipertensión, a efectos prácticos, la PA se clasifica de acuerdo con la tabla 4.

Para la cuantificación del riesgo cardiovascular, esta clasificación precisa de las puntualizaciones siguientes: a) cuando la PAS y PAD caigan en diferente categoría, se elegirá la categoría más alta, y b) cuando haya hipertensión sistólica aislada, se le aplicará el mismo riesgo de la categoría (grado I, II o III) correspondiente a su valor en la tabla; sin embargo, el riesgo cardiovascular será mayor si la PAD es muy baja (< 80).

VI.3.b. Evidencia científica

Se han revisado 22 trabajos que analizan la asociación entre HTA y psoriasis. Cuatro de ellos realizados en Estados Unidos, 3 en Israel, 1 en Kuwait, 1 en China, y los 13 restantes en Europa (5 en el Reino Unido, 4 en Alemania, 3 en Italia y 1 en los Países Bajos) (anexo 5). Trece de los estudios se han realizado en grandes series de pacientes y controles

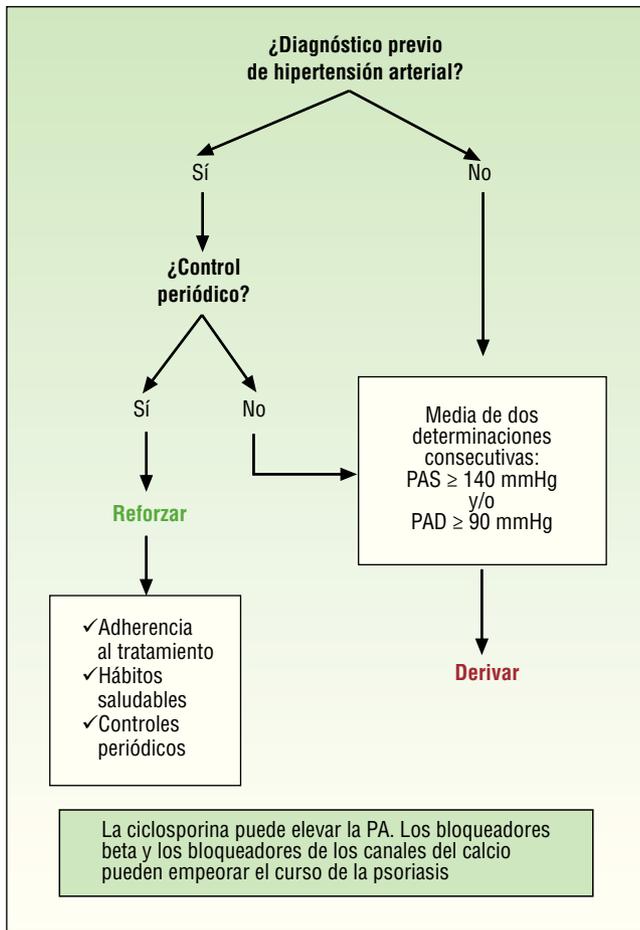


Figura 4 Manejo de la hipertensión arterial.

PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

a partir de bases de datos automatizadas (4 en la General Practice Research Database del Reino Unido; 3 en Israel [2 en la Clalit Health Service y 1 en una compañía aseguradora]; 2 en una aseguradora alemana; 1 en un estudio sobre enfermeras en Estados Unidos; 1 en una aseguradora de salud para veteranos en Estados Unidos; 1 en la IMS Health Integrated Claims Database y en la MarketScan Commercial Claims and Encounters Database de Estados Unidos, y 1 en la base de datos del National Health and Wellness Survey en Estados Unidos). El resto de los estudios se han realizado a partir de pacientes de consultas de dermatología o de pacientes ingresados por psoriasis, por lo que las series suelen ser más pequeñas. Cinco de los estudios tenían diseño de cohorte y otros tres, un diseño transversal. En el resto el diseño fue de casos y controles.

La definición utilizada de HTA en los diferentes estudios es muy heterogénea: en ocasiones se trata del antecedente personal de HTA registrado en la historia clínica, en otros, el estar en tratamiento antihipertensivo, un código específico en la base de datos de donde se han extraído los casos, y finalmente por los niveles de PA, utilizándose como cortes PA >135/85 mmHg o PA >140/90 mmHg.

En gran parte de estos estudios se encuentra una asociación significativa entre HTA y psoriasis, siendo el riesgo de HTA mayor cuando la psoriasis es más grave. En ocasiones el riesgo se presenta ajustado por diferentes variables, más frecuentemente por la edad y el sexo. En los trabajos que analizan la asociación sin tener en cuenta la gravedad de la psoriasis, la prevalencia encontrada oscila entre el 8,9 y el 44,4% (60% en ancianos). En los casos de psoriasis leve se han encontrado prevalencias de HTA entre el 15,1 y el 32%, y en los de psoriasis moderada-grave la prevalencia de HTA osciló entre el 19 y el 40,3%. Las medidas de riesgo para HTA, para la psoriasis en general presentadas por los estudios de casos y controles o transversales oscilaron entre un OR = 0,8 (IC del 95%, 0,5-1,37) (ajustado por edad y sexo) y un OR = 1,3 (IC del 95%, 1,2-1,5) (ajustado por edad, sexo y consumo de tabaco) o OR = 2,2 (IC del 95%, 2,2-2,3) en el mismo estudio pero sin ajustar. En los casos de psoriasis leve, oscila entre un OR = 1,03 (IC del 95%, 1,01-1,06) (ajustado por edad, sexo, hiperlipemia, IMC y consumo de tabaco) y un OR = 3,6 (IC del 95%, 3,02-4,23) (sin ajustar). Para los casos de psoriasis grave, entre un OR = 1,0 (IC del 95%, 0,87-1,14) (ajustado por edad, sexo, hiperlipemia, IMC y consumo de tabaco) y un OR = 5,17 (IC del 95%, 3,5-7,6) (datos sin ajustar). En un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos se encontró un HR ajustado por edad, consumo de tabaco y alcohol, IMC y actividad física de 1,17 (IC del 95%, 1,06-1,39).

VI.3.c. Manejo clínico en consulta de dermatología

En la figura 4 se presenta un algoritmo para el manejo clínico de la HTA en la consulta de dermatología.

VI.3.c.a. Anamnesis específica

Antecedentes personales de HTA, toma actual de medicación antihipertensiva.

VI.3.c.b. Exploración física específica

Medición de la PA. Se recomienda medir la PA siguiendo la sistemática de la Guía 2007 para el manejo de la HTA, de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Europea de Hipertensión⁹⁴ (tabla 5).

VI.3.c.c. Exploraciones complementarias específicas

No precisa.

VI.3.c.d. Periodicidad de las exploraciones

Periodicidad anual en psoriasis con tratamiento local y semestral en psoriasis con tratamiento sistémico.

VI.3.c.e. Criterios de derivación de pacientes por sospecha de hipertensión arterial

Siguiendo la sistemática de toma de PA descrita anteriormente, se derivará a los pacientes cuya media de PAS > 140 mmHg y/o PAD > 90 mmHg en dos determinaciones consecutivas.

VI.3.c.f. Actuación en pacientes con diagnóstico previo de hipertensión arterial

En el caso de que el paciente esté siendo controlado periódicamente por su médico o especialista, incidir en las recomendaciones sobre hábitos de vida saludables (die-

ta, ejercicio, abandono de tabaco y alcohol en exceso) y seguimiento del tratamiento prescrito. Insistir igualmente en la conveniencia de que continúe con las revisiones periódicas.

Derivar a los pacientes que no estén siendo controlados periódicamente de su HTA.

VI.3.c.g. Implicaciones terapéuticas de la psoriasis en la hipertensión arterial

Entre las reacciones adversas del tratamiento con ciclosporina, la HTA es un efecto adverso frecuente, por lo que es necesario realizar un seguimiento regular de la presión sanguínea durante el tratamiento; y si se desarrolla HTA, debe instaurarse tratamiento antihipertensivo adecuado. El tratamiento con ciclosporina está contraindicado en pacientes con HTA no controlada (f.t.). Un tratamiento adecuado para controlar la HTA producida por la ciclosporina podría ser un antagonista del calcio, como el amlodipino.

En los ensayos clínicos de adalimumab, la HTA es una reacción adversa frecuente (f.t.).

VI.3.c.h. Implicaciones terapéuticas de la hipertensión arterial en la psoriasis

Hay casos en los que bloqueadores beta (incluidos atenolol, metoprolol, propanolol, timolol y oxprenolol) y bloqueadores de los canales de calcio (incluidos nifedipino, amlodipino y felodipino) han agravado las lesiones o desencadenado brotes en pacientes con psoriasis. Incluso en algunos casos la respuesta resultó reproducible cuando el paciente fue tratado nuevamente con el mismo fármaco. Sin embargo, en un estudio de casos y controles de base poblacional realizado en el Reino Unido, no se ha encontrado una asociación entre el uso de fármacos antihipertensivos y el riesgo de aparición de psoriasis^{102,103}.

VI.4. Dislipemia y psoriasis

VI.4.a. Introducción

La dislipemia (DLP) es una alteración genética o adquirida de la síntesis o degradación de las lipoproteínas que conduce a un aumento del colesterol plasmático total (CT), de los triglicéridos (TG) o de ambos a la vez, que suele corresponder a un aumento del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), a un incremento del colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y/o a una disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL). El aumento de CT o cLDL y el descenso de cHDL se consideran factores de riesgo cardiovascular modificables y causales: modificables, porque es posible intervenir sanitariamente sobre ellos, y causales, porque hay abundante evidencia sobre su papel en la aterogénesis. Sin embargo, la hipertrigliceridemia se considera como un factor de riesgo condicional por su papel más incierto en el proceso aterogénico¹⁰⁴.

La DLP, junto con la HTA, el tabaquismo y la DM, se consideran los factores de riesgo mayores de la ECV. Numerosos estudios de cohortes y el estudio Framingham entre los pioneros¹⁰⁵ han demostrado la asociación entre la elevación de las cifras de CT y los episodios cardiovasculares. Este riesgo es continuo y gradual, y se reduce en paralelo con las cifras de CT, hasta que éstas alcanzan valores de 180 mg/

Tabla 5 Sistemática para la determinación de la presión arterial (PA) en consulta*

1. Permitir que los pacientes permanezcan sentados durante varios minutos en una habitación tranquila antes de comenzar las determinaciones de PA
2. Efectuar al menos dos determinaciones con una diferencia de 1-2 minutos y determinaciones adicionales en caso de que las dos primeras sean bastante diferentes
3. Utilizar un manguito normalizado (12-13 cm de longitud y 35 cm de anchura), pero disponer de manguitos de mayor y menor tamaño para brazos gruesos y delgados, respectivamente. Utilizar el manguito más pequeño en los niños
4. Mantener el manguito a la altura del corazón, con independencia de la posición del paciente
5. Medir la PA en ambos brazos en la primera visita para detectar posibles diferencias debido a una vasculopatía periférica. En tal caso, tomar el valor más alto como el de referencia
6. Medir la PA 1 y 5 minutos después de adoptar la posición de bipedestación en los ancianos, diabéticos y en otras situaciones en que la hipotensión postural pueda ser frecuente o sospecharse

*Guía 2007 para el manejo de la HTA⁹⁴.

Tabla 6 Criterios diagnósticos de dislipemia*

Lípido	Valor (mg/dl)	Criterio
Colesterol total	< 200	Deseable
	200-239	Limítrofe alto
	≥ 240	Alto
cLDL	< 100	Óptimo
	100-129	Normal ligeramente elevado
	130-159	Limítrofe alto
cHDL	160-189	Alto
	≥ 190	Muy alto
	< 40	Bajo
Triglicéridos	≥ 60	Alto
	< 150	Normal
	150-159	Normal alto
	200-499	Alto
	≥ 500	Muy alto

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

*Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III), 2002¹⁰⁶.

dl. La mayor parte de este riesgo se explica por el cLDL. También hay una clara asociación inversa entre el riesgo de enfermedad coronaria y la concentración de cHDL.

En la tabla 6 se muestran los criterios diagnósticos de dislipemia según el Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III) (2002)¹⁰⁶.

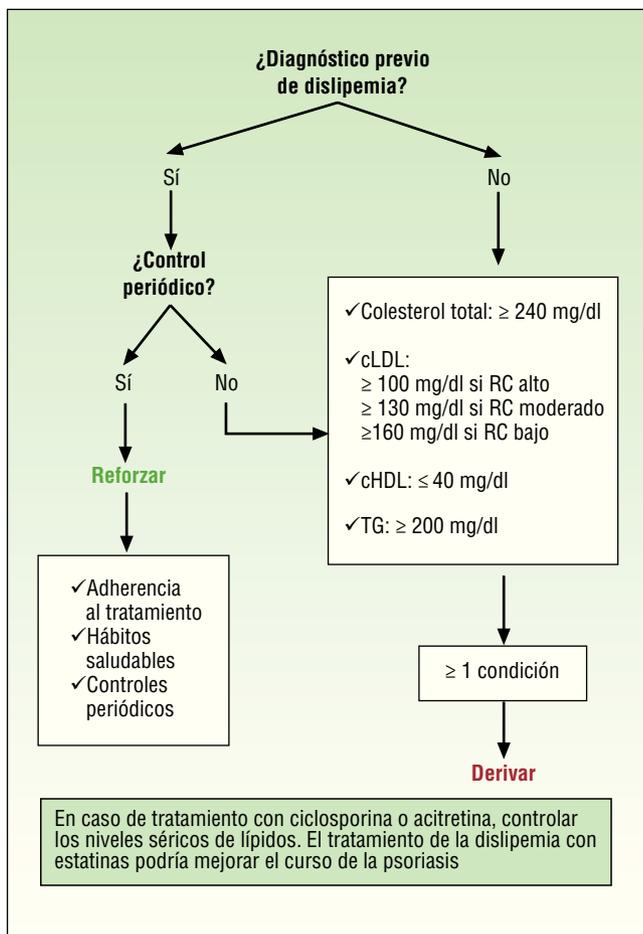


Figura 5 Manejo de la dislipemia.

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; RC: riesgo coronario; TG: triglicéridos.

En el estudio EUROASPIRE II, el 58,8% de los europeos presentaba CT > 5 mmol/l (193 mg/dl), con un porcentaje algo inferior en España (50%)¹⁰⁷. Los resultados del estudio MONICA, tomando como hipercolesterolemia CT > 6,5 mmol/l (251 mg/dl), muestran unos valores de prevalencia en Cataluña del 21% en varones y del 19% en mujeres¹⁰⁸. Según un metaanálisis sobre factores de riesgo cardiovascular de la población española, un 23% tiene un CT > 250 mg/dl¹⁰⁹. En otro estudio realizado en España, la prevalencia de DLP en atención primaria es del 21,4% (IC del 95%, 20,3-22,5) y en atención especializada, del 36,4% (IC del 95%, 34,5-36,4), según los resultados del estudio HISPALIPID. De acuerdo con este estudio, la prevalencia aumenta con la edad hasta alcanzar un máximo en la sexta década en los varones y la séptima en las mujeres, existiendo una relación directa entre la prevalencia de DLP y el aumento del IMC¹¹⁰.

VI.4.b. Evidencia científica

Se han revisado 19 trabajos que estudian la relación entre la DLP y la psoriasis, aportando datos de prevalencia y/o medidas de riesgo: 4 de ellos realizados en el Reino Unido, 4 en Alemania, 3 en Italia, 3 en Estados Unidos, 2 en Israel,

1 en Kuwait, 1 en China y 1 en los Países Bajos (anexo 6). También se han revisado otros 7 trabajos, en los que los resultados se presentan analizando los parámetros lipídicos como variables continuas, por lo que la comparación entre pacientes con o sin psoriasis no permite estimar prevalencias o riesgo. Por esta razón, los resultados de estos últimos trabajos no se incluyen en el anexo 6, sino en un apéndice a este anexo.

Once de los estudios se han realizado en grandes series de pacientes y controles a partir de bases de datos automatizadas (4 en la General Practice Research Database del Reino Unido; 2 en Israel en la Clalit Health Service; 2 en una aseguradora alemana; 1 en una aseguradora de salud para veteranos en Estados Unidos; 1 en la IMS Health Integrated Claims Database y en la MarketScan Commercial Claims and Encounters Database de Estados Unidos, y 1 en la base de datos del National Health and Wellness Survey en Estados Unidos). Los 8 estudios restantes se han realizado a partir de pacientes de consultas de dermatología o de pacientes ingresados por psoriasis, y corresponden a series más pequeñas. Cuatro de los estudios tenían diseño de cohorte y dos, un diseño transversal. En el resto el diseño fue de casos y controles.

La definición de DLP no fue homogénea, en la mayor parte se consideró la DLP según el código asignado en la base de datos o si el paciente estaba en tratamiento con fármacos hipolipemiantes, y en otros estudios el criterio de selección seguido fue la constatación del CT ≥ 6,5 mmol/l.

Las prevalencias de DLP en estos estudios variaron ampliamente entre el 6,4 y el 50,9% en psoriasis (sin especificar gravedad); entre el 5,2 y el 29,9% en psoriasis leve, y entre el 6,0 y el 29,9% en pacientes con psoriasis grave. Se encontró asociación significativa en 17 de los estudios. Las medidas de riesgo para DLP (sin tener en cuenta la gravedad de la psoriasis) presentadas por los estudios de casos y controles o transversales oscilaron entre un OR = 1,1 (IC del 95%, 0,7-1,7) (ajustado por edad y sexo) y un OR = 4,35 (IC del 95%, 3,73-5,06) (sin ajustar). En los casos de psoriasis leve, oscilaron entre un OR = 1,16 (IC del 95%, 1,12-1,21) (ajustado por edad, sexo, HTA, tabaco e IMC) y un OR = 3,38 (IC del 95%, 2,63-4,34) (sin ajustar). En psoriasis grave oscilaron entre un OR = 1,04 (IC del 95%, 0,84-1,28) (ajustado por edad, sexo, HTA, tabaco e IMC) y un OR = 5,55 (IC del 95%, 3,49-8,83) (sin ajustar). Únicamente en uno de los estudios de cohortes se midió el riesgo de DLP mediante HR = 1,17 (IC del 95%, 1,11-1,23) (sin ajustar).

VI.4.c. Manejo clínico en consulta de dermatología

En la figura 5 se presenta un algoritmo para el manejo clínico de la DLP en la consulta de dermatología.

VI.4.c.a. Anamnesis específica

Antecedentes familiares o personales de DLP. Toma de medicación hipolipemiante.

VI.4.c.b. Exploración física específica

No precisa.

VI.4.c.c. Exploraciones complementarias específicas

Determinación en plasma de: CT, cLDL, cHDL y TG.

VI. 4. c. d. Periodicidad de las exploraciones

Periodicidad anual en psoriasis con tratamiento local y semestral en psoriasis con tratamiento sistémico.

VI. 4. c. e. Criterios de derivación de pacientes por sospecha de dislipemia

CT \geq 240 mg/dl. cLDL: \geq 100 mg/dl si hay un riesgo coronario alto; \geq 130 si hay un riesgo coronario moderado, y \geq 160 si hay un riesgo coronario bajo (según actualización de los criterios NCEP del ATP III¹¹¹). cHDL $<$ 40 mg/dl. TG \geq 200 mg/dl.

VI. 4. c. f. Actuación en pacientes con diagnóstico previo de dislipemia

En el caso de que el paciente esté siendo controlado periódicamente por su médico o especialista, incidir en las recomendaciones sobre hábitos de vida saludables (dieta, ejercicio, abandono de tabaco y alcohol en exceso) y seguimiento del tratamiento prescrito. Insistir igualmente en la conveniencia de que continúe con las revisiones periódicas.

Derivar a los pacientes que no estén siendo controlados periódicamente de su DLP.

VI. 4. c. g. Implicaciones terapéuticas de la psoriasis en la dislipemia

Entre las reacciones adversas en los ensayos controlados pivotaes de adalimumab (que abarcan a 4.419 pacientes tratados con adalimumab y a 2.552 pacientes con placebo o comparador activo durante el período controlado), y que tienen al menos una posible relación causal con adalimumab, el incremento de lípidos en sangre figura como una reacción adversa muy frecuente (f.t.), si bien no hace mención a diferencias significativas con el grupo placebo.

Entre las reacciones adversas del tratamiento con ciclosporina, la hiperlipemia es muy frecuente, por lo que se aconseja realizar determinaciones de lípidos antes del tratamiento y un mes después de iniciarlo. En caso de detectarse un aumento de los lípidos sanguíneos, debe valorarse una restricción de las grasas en la dieta y, si es necesario, una reducción de la dosis (f.t.).

En los pacientes tratados con acitretina, se ha apreciado una elevación de los valores séricos de TG por encima de los valores normales, especialmente en los casos en los que hay factores de predisposición, como historia familiar de trastornos lipídicos, obesidad, abuso de alcohol, DM o tabaquismo. Estos cambios son dependientes de la dosis y pueden controlarse mediante dieta (incluidas restricciones en la ingesta de alcohol) y/o reduciendo la dosis. Los niveles de lípidos en sangre deberán medirse al principio del tratamiento, tras el primer mes de éste y a intervalos trimestrales posteriormente (f.t.).

VI. 4. c. h. Implicaciones terapéuticas de la dislipemia en la psoriasis

En la bibliografía sólo hay un estudio publicado en el que las estatinas se han utilizado específicamente para el tratamiento de la psoriasis. Se trata de un estudio piloto realizado en Rusia en 2007 por Shirinsky y Shirinsky¹¹², para evaluar la eficacia de la simvastatina en el tratamiento de la psoriasis en placas. Se trató a 7 pacientes con 40 mg/

Tabla 7 Criterios de síndrome metabólico de la International Diabetes Federation (2005)¹¹⁵

Obesidad abdominal (cintura: $>$ 94 cm en varones o $>$ 80 cm en mujeres) y 2 o más de las situaciones clínicas siguientes:

- TG $>$ 150 mg/dl o tratamiento específico
- HDL $<$ 40 en varones o $<$ 50 mg/dl en mujeres o tratamiento específico
- PA $>$ 130/85 mmHg o tratamiento por HTA
- Glucemia basal $>$ 100 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes mellitus

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

día de simvastatina durante 8 semanas, y se produjo una disminución estadísticamente significativa en la puntuación media del PASI (47,34%). Además, dos pacientes alcanzaron un PASI 50 y otros dos un PASI 75. Aunque el estudio tiene un pequeño número de pacientes, sin control, y tampoco se evaluaron los niveles de lípidos, sus resultados indican que las estatinas podrían tener utilidad clínica en el tratamiento de la psoriasis. Por otra parte, teniendo en cuenta los mecanismos de enfermedad de la psoriasis, es biológicamente posible que las estatinas puedan ser beneficiosas en el tratamiento de la psoriasis a través de su efecto antiinflamatorio inmunomodulador. Por ejemplo, las estatinas regulan a la baja las moléculas de adhesión, como la LFA-1, la cual es la diana del efalizumab. Las estatinas también inhiben la producción de citocinas inflamatorias, como el TNF- α , que es la diana de infliximab, etanercept y adalimumab. Las estatinas inhiben además la producción de IL-17. Por último, las estatinas inhiben la activación y la migración de las células Th-1, unos de los principales factores en la patogenia de la psoriasis¹¹³.

VI.5. Síndrome metabólico y psoriasis

VI.5.a. Introducción

El síndrome metabólico (SM) consiste en la suma de varios trastornos muy prevalentes y que son factores de riesgo de la ECV y de la DM tipo 2. Los factores de riesgo que componen el SM son la DLP, la HTA, la resistencia a la insulina o DM establecida y la exacerbación de la inflamación y la trombosis¹¹⁴. Hay varias definiciones de SM, aunque todas las clasificaciones incluyen los componentes esenciales del síndrome. Las dos más usadas, muy parecidas entre sí, son la de la International Diabetes Federation¹¹⁵ (tabla 7) y la última revisión de la clasificación conocida como ATP-III (Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Education Program) estadounidense¹¹⁶ (tabla 8).

La concomitancia de estas alteraciones metabólicas es más frecuente de lo que se esperaría por mera casualidad y su agrupación añade riesgo cardiovascular más allá del que aporta cada uno de los factores por separado¹¹⁷. La importancia del SM radica, por tanto, en su elevada prevalencia (el 12% en el registro MESYAS español sobre trabajadores sanos¹¹⁶ y el 22% de la población general española¹¹⁴) y en

Tabla 8 Criterios de la National Cholesterol Education Program (ATP-III) (2002)¹¹⁶

Tres o más de los criterios siguientes:

- Obesidad abdominal (cintura: > 102 cm en varones o > 88 cm en mujeres)
- TG > 150 mg/dl o tratamiento específico
- HDL < 40 en varones o < 50 mg/dl en mujeres o tratamiento específico
- PA > 130/85 mmHg o tratamiento por HTA
- Glucemia en ayunas > 100 mg/dl

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

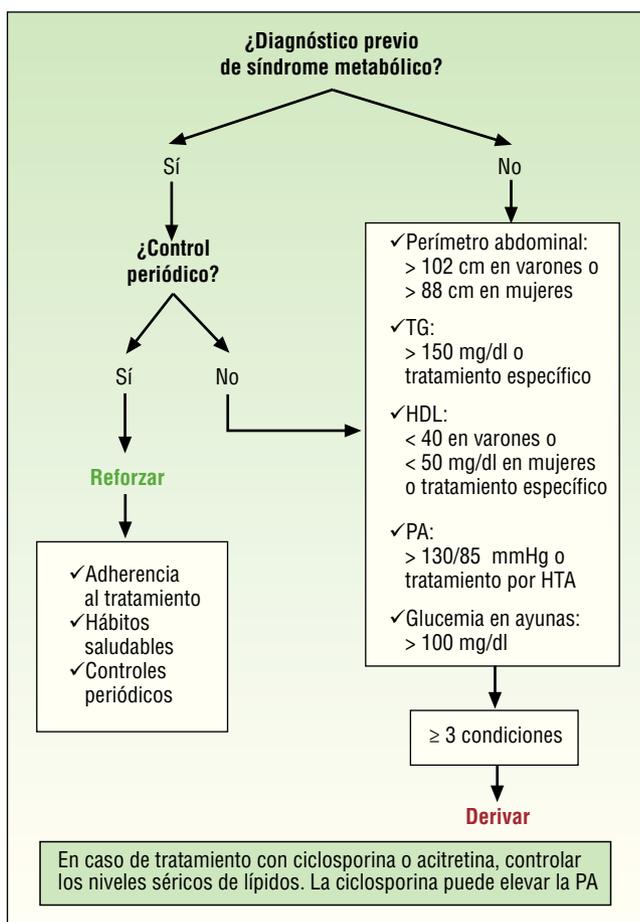


Figura 6 Manejo del síndrome metabólico.

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

su fuerte asociación con la enfermedad cardiovascular. Tras ajustar por edad, la prevalencia de enfermedad coronaria es del 14% en la población de Estados Unidos mayor de 50 años con SM y del 19% si además tiene DM tipo 2¹¹⁹.

VI.5.b. Evidencia científica de la asociación entre síndrome metabólico y psoriasis

En estudios recientes se ha encontrado una mayor prevalencia de SM en pacientes con psoriasis, independientemente de la definición utilizada. Se han revisado 9 artículos publicados: 3 en Italia, 2 en Alemania, 1 en Kuwait, 1 en Estados Unidos, 1 en España y 1 en Israel (anexo 7). Dos de los estudios se han realizado en grandes series de pacientes, seleccionados en bases de datos automatizadas (uno en una aseguradora alemana y el otro en Israel con datos del Clalit Health Service). El resto de los estudios se han realizado en series más pequeñas, a partir de pacientes de consultas de dermatología o de pacientes ingresados por psoriasis. Entre los artículos hay 1 con diseño de cohorte, 2 estudios transversales y 6 de casos y controles.

Según los resultados de los trabajos revisados, la presencia de SM está ligada con la gravedad de la psoriasis, siendo más frecuente en los casos de enfermedad más grave. Las prevalencias detectadas en estos estudios varían mucho, fundamentalmente en función del diseño del estudio y de las fuentes de datos utilizadas, pero en la mayoría de ellos la medida de riesgo calculada muestra una importante asociación significativa entre SM y psoriasis. En psoriasis leve (sin tratamiento sistémico), se ha encontrado una prevalencia de SM del 16% con un OR = 2,6 (IC del 95%, 2,1-3,3). En el mismo estudio pero en psoriasis grave (con tratamiento sistémico), se encuentra una prevalencia de 26% con un OR = 4,9 (IC del 95%, 3,2-7,6), esta medida de riesgo estimado es muy semejante a la encontrada en España (OR = 4,1; IC del 95%, 1,6-10,5), si bien la prevalencia de SM en psoriasis grave es mayor en el estudio español (44%), a pesar de utilizar los mismos criterios diagnósticos. En estudios realizados en pacientes con psoriasis sin tener en cuenta su gravedad, los hallazgos de prevalencia son muy dispares, oscilando entre un 0,18% (RP: 2,9) en un estudio transversal alemán con la información disponible en una base de datos de una compañía aseguradora y un 58,1% (RP: 1,7) en un servicio de dermatología en Estados Unidos.

VI.5.c. Manejo clínico en consulta de dermatología

En la figura 6 se presenta un algoritmo para el manejo clínico del síndrome metabólico en la consulta de dermatología.

VI.5.c.a. Anamnesis específica

La correspondiente a DM, HTA, obesidad y DLP (ver apartados correspondientes).

VI.5.c.b. Exploración física específica

Perímetro abdominal (ver recomendaciones para medir correctamente el perímetro abdominal en apartado VI.1.c.b.) y PA.

VI.5.c.c. Exploraciones complementarias específicas

TG, cHDL y glucemia basal.

VI.5.c.d. Periodicidad de las exploraciones

Periodicidad anual en psoriasis con tratamiento local y semestral en psoriasis con tratamiento sistémico.

VI.5.c.e. Criterios de derivación de pacientes por sospecha de síndrome metabólico

Se recomienda derivar a los pacientes al especialista siguiendo los Criterios de la National Cholesterol Education Program (ATP-III) (2002)¹¹⁶.

VI.5.c.f. Actuación en pacientes con diagnóstico previo de síndrome metabólico

En el caso de que el paciente esté siendo controlado periódicamente por su médico o especialista, incidir en la importancia de que siga el tratamiento prescrito, incluidas las recomendaciones sobre hábitos de vida saludables (dieta, ejercicio, abandono de tabaco y alcohol en exceso), y en la importancia de que continúe con las revisiones periódicas.

VI.5.c.g. Implicaciones terapéuticas de la psoriasis en el síndrome metabólico

Ver capítulos de obesidad, HTA, DLP y DM.

VI.5.c.h. Implicaciones terapéuticas del síndrome metabólico en la psoriasis

Ver capítulos de obesidad, HTA, DLP y DM.

VI.6. Otros factores de riesgo cardiovascular

Para completar el estudio de los factores de riesgo cardiovascular relacionados en el capítulo anterior, sería recomendable realizar la determinación de los valores de creatinina y, si fuera posible, estimar el filtrado glomerular, dado que la función renal se puede alterar con algunas de estas enfermedades (DM, HTA).

Por otra parte, hay controversia sobre si otros factores de riesgo, como la hiperuricemia y la hiperhomocisteinemia, son realmente factores de riesgo cardiovasculares. Teniendo en cuenta la evidencia científica disponible (ver VI.6.a. y VI.6.b.), no se considera necesario que los dermatólogos realicen ninguna intervención específica para detectar la presencia de estas dos alteraciones.

VI.6.a. Hiperuricemia

Se define por hiperuricemia a una concentración de ácido úrico en sangre superior a 6 mg/dl en mujeres, y a 7 mg/dl en varones. Se produce como consecuencia de un incremento de la producción de ácido úrico y/o una disminución de su excreción renal. Su prevalencia en la población general es alrededor del 7%, pero sólo una pequeña proporción presenta manifestaciones clínicas (artritis gotosa aguda o crónica, nefropatía crónica)¹²⁰.

Se ha descrito asociación entre hiperuricemia y psoriasis³². Las enfermedades que cursan con un aumento de recambio celular, como la psoriasis, producen un incremento de la producción de ácido úrico¹²⁰. Por otra parte, algunos fármacos utilizados en el tratamiento de la psoriasis (ciclosporina y adalimumab) pueden producir un incremento de la uricemia (f.t.).

La importancia de la hiperuricemia radica en que numerosos estudios epidemiológicos han encontrado asociación entre los niveles de ácido úrico y una amplia variedad de condiciones cardiovasculares, como HTA, SM, enfermedad arterial coronaria, ECRV, demencia vascular o preeclampsia. Sin embargo, dado que los valores de ácido úrico elevados a menudo se asocian con factores de riesgo cardiovasculares establecidos, hay controversia sobre si es un factor de

riesgo cardiovascular independiente, y no hay suficientes datos para recomendar el tratamiento de la hiperuricemia asintomática¹²¹.

VI.6.b. Hiperhomocisteinemia

La homocisteína (Hcy) es un aminoácido azufrado originado como producto intermedio del metabolismo de la metionina, que es un aminoácido esencial que además de ser un precursor y componente de péptidos y proteínas, desempeña un papel importante en la transferencia de grupos metilo. Su metabolismo está unido al metabolismo de algunas vitaminas del grupo B, especialmente el ácido fólico, la vitamina B₆ y la vitamina B₁₂. Cuando hay deficiencia de alguna de estas vitaminas, los valores de Hcy en sangre aumentan. Cuando se utiliza MTX, se recomienda la asociación de suplementos de ácido fólico, con la finalidad, entre otras cosas, de que no se produzca una HHcy. Los valores normales de Hcy oscilan entre 5 y 15 µmol/l¹²². La HHcy se clasifica como leve cuando la concentración de Hcy es de 16-30 µmol/l, intermedia cuando es de 30-100 µmol/l y grave cuando es superior a 100 µmol/l¹²³.

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que la HHcy se asocia a un aumento del riesgo de arteriosclerosis coronaria, cerebral, periférica y aórtica. Este riesgo es independiente de otros factores de riesgo cardiovasculares, y mayor cuanto mayor es la concentración de Hcy¹²⁴. Por otra parte, se ha descrito asociación entre psoriasis y HHcy, pudiendo oscilar la prevalencia de HHcy en pacientes psoriásicos entre el 50 y el 62,5%^{125,126}. Teniendo en cuenta estos antecedentes, se podría pensar en la conveniencia de controlar los niveles de Hcy en los pacientes con psoriasis. Sin embargo, en una revisión Cochrane reciente se concluye que no hay pruebas para apoyar el uso de intervenciones de reducción de los valores de Hcy para prevenir los episodios cardiovasculares¹²⁷.

VII. OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS CON PSORIASIS

VII.1. Hígado graso y psoriasis

VII.1.a. Introducción

El hígado graso no alcohólico (HGNA) está considerado como la alteración hepática más frecuente en los países occidentales. Se considera que existe HGNA cuando hay un depósito de TG en más del 5% de los hepatocitos, sin antecedentes de consumo abusivo de alcohol (consumo superior a 140 g/semana en el varón y 70 g/semana en la mujer)¹²⁸. Clínicamente, el HGNA comprende varios cuadros de diferente gravedad: a) HGNA simple, en el que hay infiltrado graso, pero no inflamación; b) HGNA con hepatitis o esteatohepatitis, en el que además de infiltrado graso hay inflamación en los lobulillos hepáticos, c) y el HGNA con fibrosis o cirrosis que en ocasiones puede derivar en hepatocarcinoma¹²⁹.

Algunos estudios sitúan la prevalencia de HGNA simple alrededor del 20-30% en la población general de Estados Unidos^{130,131}. La prevalencia de HGNA con hepatitis es menor (2-3% de la población general)¹³². En personas obesas, la

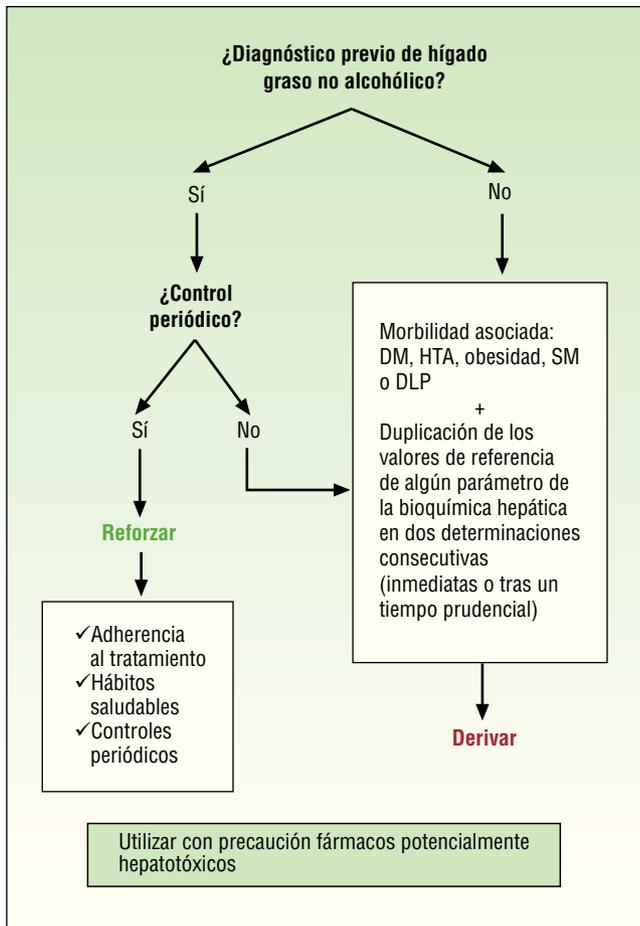


Figura 7 Manejo del hígado graso no alcohólico. DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; SM: síndrome metabólico.

prevalencia de HGNA sin y con hepatitis se incrementa al 91 y el 37%, respectivamente¹³³.

La mayor parte de los pacientes con HGNA son asintomáticos desde el punto de vista hepático¹³⁴. Habitualmente se sospecha la existencia de HGNA en pacientes sin antecedentes de abuso de alcohol ni de hepatitis y con: a) elevación discreta de transaminasas hepáticas, alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST), especialmente de la ALT, con cociente ALT/AST > 1 (salvo en los casos avanzados con fibrosis en los que esta relación se invierte). También puede haber elevación discreta de la fosfatasa alcalina (FA) y de la gammaglutamil transpeptidasa (GGT). La elevación de todos estos parámetros no suele sobrepasar 3 veces el límite alto de la normalidad; b) presencia de esteatosis hepática en ecografía, aunque ésta no es una técnica muy sensible cuando la esteatosis es inferior al 30%¹³⁵. Tampoco permite distinguir entre esteatosis simple y esteatohepatitis, y c) rara vez por la presencia de síntomas inespecíficos de afectación hepática: cansancio, malestar general, molestias en el cuadrante superior derecho del abdomen, trastornos del sueño, hepatomegalia y otros signos de hepatopatía crónica.

La tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) también pueden ser de utilidad en el diagnóstico de la HGNA, pero únicamente la biopsia hepática puede

diferenciar la esteatohepatitis de la esteatosis simple, permite excluir otras causas de enfermedad hepática, estima la presencia y el grado de la fibrosis, y establece el pronóstico. Sin embargo, debido a la ausencia de tratamiento efectivo, en la mayoría de los casos, la biopsia no aporta información que modifique el tratamiento del paciente, por lo que el equilibrio riesgo/beneficio no hace aconsejable su utilización generalizada. En la actualidad se investiga en la obtención de métodos diagnósticos no invasivos, alternativos a la biopsia hepática.

La importancia de su diagnóstico radica en el pronóstico y en la susceptibilidad al daño hepático por el consumo de medicamentos. En cuanto a su pronóstico, se ha visto que el HGNA simple evoluciona a esteatohepatitis en el 30% de los casos en un promedio de 7-10 años, mientras que el 13 y el 25% de los pacientes con esteatohepatitis lo hacen a cirrosis hepática a los 5 y a los 10 años, respectivamente¹³⁶. Por otro lado, el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma en el paciente que presenta HGNA es comparable al riesgo a desarrollar hepatocarcinoma en cirrosis alcohólica o con virus de la hepatitis C¹³⁷. En relación con el consumo de medicamentos, la presencia de grasa en el hígado, aun en ausencia de inflamación, aumenta la susceptibilidad a desarrollar toxicidad hepática grave con medicamentos que habitualmente no lo producen¹³⁸.

La presencia de HGNA se encuentra asociada con obesidad, DM, resistencia a la insulina, HTA, DLP y especialmente con el SM. Se ha descrito resistencia a la insulina en el 98% de los pacientes con HGNA y que el 80% de los pacientes con HGNA reúne criterios de SM¹³⁹. Algunos estudios indican que el HGNA es la expresión hepática del SM^{140,141}. De hecho, se ha visto que en el HGNA están implicados una serie de mecanismos patogénicos comunes a algunas de estas enfermedades, entre ellos: aumento de las citocinas proinflamatorias (especialmente TNF- α e IL-6) o disminución de adiponectina¹⁴². Estos mecanismos patogénicos también se encuentran implicados en la psoriasis y, recientemente, se ha descrito una prevalencia mayor de HGNA en pacientes con psoriasis^{143,144}.

VII.1.b. Evidencia científica

Se han revisado 2 trabajos que estudian la prevalencia del HGNA en pacientes con psoriasis. Ambos trabajos se han realizado en Italia (anexo 8). El trabajo de Gisondi et al¹⁴³ es un estudio de casos y controles, apareados por edad, sexo e IMC, en el que se encuentra una importante asociación entre psoriasis e HGNA, con una prevalencia de HGNA del 47% en pacientes con psoriasis y un OR = 2,7 (IC del 95%, 1,5-3,5). Aunque no se ha ajustado por la presencia de SM, el apareamiento de los casos y controles por IMC podría indicar que la asociación entre psoriasis y HGNA es independiente de la obesidad. El segundo estudio¹⁴⁴ es un estudio transversal en pacientes con psoriasis en el que se detecta una prevalencia alta de HGNA (59%).

VII.1.c. Manejo clínico en consulta de dermatología

En la figura 7 se presenta un algoritmo para el manejo clínico del HGNA en la consulta de dermatología.

VII.1.c.a. Anamnesis específica

Consumo de alcohol.

VII.1.c.b. Exploración física específica

No precisa.

VII.1.c.c. Exploraciones complementarias específicas

Es posible encontrar una ligera alteración de la bioquímica hepática en estadios tempranos de la enfermedad. Las exploraciones complementarias en consulta de dermatología incluirán: ALT (U/l), AST (U/l), FA (U/l) y GGT (U/l). Otras exploraciones complementarias, como ecografía, TC, RM o biopsia hepática, se relegan al ámbito del especialista una vez derivado el paciente.

VII.1.c.d. Periodicidad de las exploraciones

Periodicidad anual en psoriasis con tratamiento local y semestral en psoriasis con tratamiento sistémico.

VII.1.c.e. Criterios de derivación de pacientes con sospecha de hígado graso

Se debe sospechar HGNA y derivar a especialista ante un paciente con comorbilidad asociada al HGNA (SM, obesidad, DM, DLP o HTA) en el que además haya, en dos determinaciones consecutivas (inmediatas o tras un tiempo prudencial), una duplicación de los valores de referencia de uno o más parámetros de la bioquímica hepática. Por lo general, la elevación de estos parámetros en el HGNA es inferior a 3 veces su límite normal.

En el caso de que haya otras causas que justifiquen estas anomalías, como hepatitis, consumo excesivo de alcohol, medicamentos hepatotóxicos o hemocromatosis, se derivará igualmente, pero la sospecha clínica no será de HGNA.

VII.1.c.f. Actuación en pacientes con diagnóstico previo de hígado graso

En el caso de que el paciente esté siendo controlado periódicamente por su médico o especialista, incidir en la importancia de que siga el tratamiento prescrito, incluidas las recomendaciones sobre hábitos de vida saludables (dieta, ejercicio, abandono de tabaco y alcohol), y en la importancia de que continúe con las revisiones periódicas.

Derivar a los pacientes que no estén siendo controlados periódicamente por su hígado graso y tengan los parámetros bioquímicos alterados.

VII.1.c.g. Implicaciones terapéuticas de la psoriasis en el hígado graso

Ante pacientes diagnosticados de HGNA o con comorbilidad propia del HGNA (especialmente el SM), se debe extremar la precaución en el tratamiento de la psoriasis con fármacos potencialmente hepatotóxicos.

VII.1.c.h. Implicaciones terapéuticas del hígado graso en la psoriasis

No se han descrito.

VII.2. Enfermedad inflamatoria intestinal y psoriasis

VII.2.a. Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) agrupa una serie de enfermedades que se caracterizan por inflamación

crónica del tubo digestivo. Las dos más comunes son la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La EII afecta principalmente a personas jóvenes en edad productiva o formativa, y produce un impacto considerable en la calidad de vida de las personas que la presentan, así como en su entorno familiar y laboral¹⁴⁵⁻¹⁴⁷.

La EII tiene un impacto económico considerable en los sistemas de salud. Las hospitalizaciones médicas y quirúrgicas son los principales componentes de los costes médicos directos¹⁴⁸. Sin embargo, los costes indirectos (pérdida de productividad debida a las bajas laborales) son todavía mayores^{149,150}.

Además del impacto clínico, económico y en la calidad de vida relacionada con la salud, la EII tiene una trascendencia importante en la salud pública, puesto que su incidencia está aumentando en los últimos años en los países desarrollados, y se estima que la incidencia actual es de 9 casos por 100.000 habitantes y año¹⁵¹⁻¹⁵³.

En la EII se alternan períodos de actividad o recidivas con períodos de inactividad o remisión. En una proporción considerable de pacientes pueden asociarse otras manifestaciones clínicas sistémicas por afectación de otros órganos, como las articulaciones, los ojos o la piel, y en algunos casos pueden aparecer complicaciones propias de la enfermedad, como megacolon tóxico, hemorragia digestiva, perforación, obstrucción intestinal, cáncer de colon o enfermedad perianal.

Entre los objetivos del tratamiento de la EII están: maximizar el tiempo en remisión, producir los mínimos efectos secundarios como consecuencia de la medicación o cirugía, aliviar los síntomas, resolver las complicaciones, y restablecer la calidad de vida de los pacientes. Para conseguir estos objetivos, el tratamiento de la EII requiere de un abordaje multidisciplinario, en el que interactúen médicos, enfermeras, dietistas y trabajadores sociales, entre otros¹⁵⁴.

Aunque la patogenia de la EII no se comprende completamente, se sabe que hay factores genéticos y ambientales, como la modificación de las bacterias luminales y el aumento de la permeabilidad intestinal, que desempeñan un papel importante en la mala regulación de la inmunidad intestinal, lo que lleva a lesión gastrointestinal. Análisis genéticos han descubierto factores de riesgo compartidos por la psoriasis y la EII. Diferentes estudios han encontrado que hay variaciones en los genes que codifican el receptor de la IL-23 asociados con psoriasis¹⁵⁵⁻¹⁵⁸. Esta asociación también se ha encontrado con CU y EC¹⁵⁹⁻¹⁶¹.

La EC y la CU presentan rasgos clínico-patológicos que se superponen y otros que difieren claramente. En el caso de la CU, la parte del intestino que se inflama es la mucosa del colon y nunca se afecta el intestino delgado, siendo un elemento diferenciador de la EC. Afecta fundamentalmente a recto y sigma, y puede extenderse en sentido proximal y de forma continua al resto del colon. En cuanto a la EC, afecta no sólo a la mucosa, sino también a toda la pared del intestino, en cualquier parte del tubo digestivo, desde la boca al ano.

El diagnóstico de EII es complejo, requiere un examen físico completo y la revisión de la historia del paciente. Hay varios exámenes, incluidos los análisis de sangre y de materias fecales, endoscopia, biopsia y estudios de diagnóstico

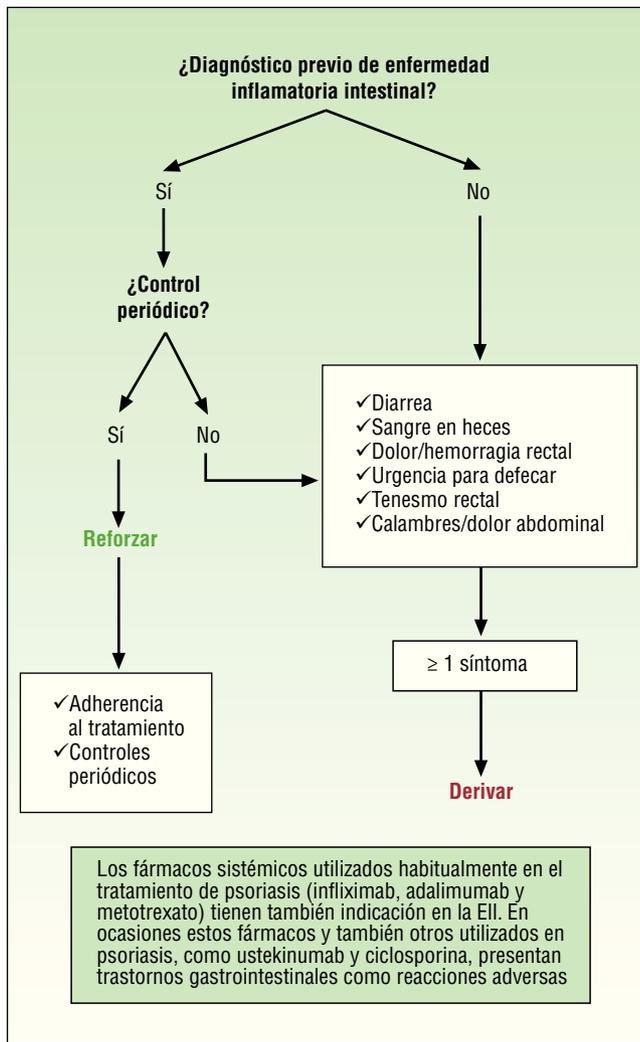


Figura 8 Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal.
EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

por imagen, que ayudan a excluir otras causas y a confirmar el diagnóstico. Ante esta situación, el propósito de esta guía no es establecer el diagnóstico definitivo de EII, si no de alertar al dermatólogo de la necesidad de derivar al especialista a los pacientes en los que hay sospecha de tener EII, a través de la identificación de manifestaciones clínicas típicas (ver VII.2.c.a)

VII.2.b. Evidencia científica

Se han revisado 4 estudios que analizan la asociación de CU y EC con psoriasis. Dos de ellos se han realizado en Alemania (uno de los cuales es de psoriasis juvenil), uno en Israel y otro en Estados Unidos (anexos 9 y 10). Todos los estudios utilizan grandes series de pacientes y controles a partir de bases de datos automatizadas (2 en una organización de seguros de salud de Alemania, 1 en la Clalit Health Service de Israel, y 1 en la IMS Health Integrated Claims Database de Estados Unidos). Dos de los estudios tienen diseño de casos y controles, y los otros dos son estudios transversales.

Para la CU, en los 3 estudios realizados en población adulta existe asociación significativa con psoriasis, siendo mayor el riesgo de CU en pacientes con APs que en pacientes con sólo psoriasis. Sin embargo, en la población juvenil la asociación no es significativa.

Por el contrario, para la EC, hay asociación tanto para la psoriasis juvenil como en la población adulta. Al igual que con CU, el riesgo es mayor en pacientes con APs que en pacientes con sólo psoriasis.

VII.2.c. Manejo clínico en consulta de dermatología

En la figura 8 se presenta un algoritmo para el manejo clínico de la EII en la consulta de dermatología.

VII.2.c.a. Anamnesis específica

El dermatólogo deberá preguntar al paciente sobre la presencia de síntomas o molestias gastrointestinales. Entre los síntomas que el paciente puede relatar se encuentran: a) diarrea (las materias fecales pueden presentar mucus o sangre, diarrea nocturna, incontinencia); b) estreñimiento (puede ser un síntoma primario de CU limitada al recto [proctitis]); c) dolor o hemorragia rectal al defecar; d) urgencia grave para defecar; e) tenesmo; f) calambres y dolor abdominal (en la EC son comunes en el cuadrante inferior derecho del abdomen o alrededor del ombligo, en CU moderada o grave aparecen en el cuadrante izquierdo inferior); g) náuseas y vómitos, y h) es posible que el paciente relate también alguno de los síntomas generales inespecíficos asociados con la EII: fiebre, pérdida de apetito, pérdida de peso, fatiga y sudores nocturnos.

VII.2.c.b. Exploración física específica

No precisa.

VII.2.c.c. Exploraciones complementarias específicas

No precisa.

VII.2.c.d. Periodicidad de la anamnesis

Periodicidad anual en psoriasis con tratamiento local y semestral en psoriasis con tratamiento sistémico.

VII.2.c.e. Criterios de derivación de pacientes por sospecha de EII

El dermatólogo debe derivar al especialista a los pacientes que presenten síntomas vinculados al daño inflamatorio en el tubo digestivo: diarrea frecuente, sangre en heces, dolor/hemorragia rectal, urgencia para defecar, tenesmo rectal, calambres/dolor abdominal.

VII.2.c.f. Actuación en pacientes con diagnóstico previo de EII

En el caso de que el paciente esté siendo controlado periódicamente por su médico o especialista, incidir en la importancia de que siga el tratamiento prescrito y de que continúe con las revisiones periódicas.

Derivar a los pacientes que no estén siendo controlados periódicamente por su EII.

VII.2.c.g. Implicaciones terapéuticas de la psoriasis en la EII

Los fármacos sistémicos utilizados habitualmente en el tratamiento de la psoriasis (infiximab, adalimumab y MTX)

tienen también indicación en determinadas circunstancias en la EI. Así, el infliximab está indicado en EC activa, grave o fistulizante, tanto en adultos, como en niños mayores de 6 años, cuando fallan otros tratamientos convencionales. También está indicado en CU activa, de moderada a grave, si falla el tratamiento convencional (f.t.). El adalimumab está indicado para el tratamiento de EC activa y grave cuando falla el tratamiento convencional (f.t.). El MTX puede ser un tratamiento eficaz para EC activa en pacientes que requieren tratamiento con esteroides, y es eficaz para prevenir las recaídas^{162,163}.

A su vez, algunos de los tratamientos utilizados para el manejo de la psoriasis pueden presentar como reacción adversa trastornos gastrointestinales que planteen problemas de diagnóstico diferencial con la EI:

- Infliximab: dolor abdominal, diarrea, náuseas y dispepsia (frecuentes) (f.t.).
- Adalimumab: dolor abdominal, náuseas y vómitos (muy frecuentes). Hemorragia gastrointestinal, dispepsia y enfermedad de reflujo gastroesofágico (frecuentes) (f.t.).
- Ustekinumab: diarrea (frecuente) (f.t.).
- Metotrexato: muy frecuentemente presenta pérdida de apetito, náuseas, vómitos, dolor abdominal, inflamación y ulceración de la membrana mucosa de la boca y la garganta (especialmente durante las primeras 24-48 horas), estomatitis y dispepsia. De forma frecuente presenta diarrea (especialmente durante las primeras 24-48 horas). La diarrea y la estomatitis ulcerosa pueden ser efectos tóxicos y requieren la interrupción del tratamiento; de lo contrario, podría producirse una enteritis hemorrágica y la muerte por perforación intestinal (f.t.).
- Ciclosporina: náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea (frecuentes) (f.t.).

VII.2.c.h. Implicaciones terapéuticas de la EI en la psoriasis

El tratamiento con anti-TNF puede producir la nueva aparición o empeoramiento de psoriasis, incluida psoriasis pustulosa, principalmente palmar y plantar.

VII.3. Cáncer y psoriasis

VII.3.a. Introducción

Hay alrededor de 35 tipos de linfomas, que se clasifican en dos categorías principales: a) linfoma de Hodgkin (LH), y b) todos los otros linfomas, conocidos como linfomas no-hodgkinianos (LNH).

El linfoma representa aproximadamente un 4,1% de todos los casos de cáncer en España, siendo la mayoría (85,3%) LNH. En España, en 2008, la tasa de incidencia de LH fue de 2,4/100.000 habitantes, y de LNH fue de 11,4/100.000 habitantes, siendo ambos más comunes en varones que en mujeres¹⁶⁴.

El diagnóstico de un linfoma puede ser difícil de realizar debido a que en muchas ocasiones el paciente se presenta asintomático y, además, muchos de sus síntomas pueden confundirse con los de enfermedades comunes, como la gripe u otras infecciones virales. El signo más característico de un linfoma es la aparición de adenopatías no dolorosas

(en cuello, axilas, ingles y supraclaviculares). Otros signos y síntomas que pueden presentar los pacientes con linfoma son esplenomegalia, pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos, falta de apetito, cansancio, tos y disnea. Para poder realizar el diagnóstico definitivo de un linfoma es necesario realizar una biopsia del ganglio o tejido afectado, en cuantía suficiente para poder evaluar la histología del tumor, así como de la información inmunohistoquímica y de diagnóstico molecular¹⁶⁵.

Existe asociación entre psoriasis y el desarrollo de linfomas. El riesgo de que pacientes con psoriasis desarrollen linfomas puede ser atribuible a la fisiopatología o al tratamiento de la psoriasis¹⁶⁶. Por una parte, la fisiopatología de la psoriasis implica una respuesta inmune anormal caracterizada por una mayor actividad de las células T, de células presentadoras de antígeno (por ejemplo dendríticas), y citocinas Th-1¹⁶⁷. Además, también se ha demostrado que en los pacientes con psoriasis se produce un aumento de la actividad de los linfocitos B, lo que indica una activación importante del sistema inmunológico¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. Por lo tanto, teniendo en cuenta la naturaleza inmunológica de la psoriasis, su fisiopatología puede estar asociada con un aumento del riesgo de linfoma, como se ha demostrado previamente para otras enfermedades mediadas por citocinas Th-1, como la artritis reumatoide^{171,172}. Por otra parte, los pacientes con psoriasis moderada-grave suelen ser tratados con tratamientos sistémicos, como ciclosporina y MTX, que han sido asociados con el desarrollo de linfomas en pacientes con psoriasis tratados con estos fármacos¹⁷³⁻¹⁷⁸.

Los pacientes con psoriasis también tienen un riesgo mayor de presentar cáncer cutáneo no melanoma (CCNM). Se estima que aproximadamente el 97% de los cánceres de piel son CCNM, que son de origen epitelial e incluyen principalmente el carcinoma basocelular (CB) y el carcinoma espinocelular (CCE)¹⁷⁹. Al igual que ocurre en el caso de los linfomas, algunos de los tratamientos empleados en el manejo de la psoriasis, como psoraleno y radiación ultravioleta A (PUVA, del inglés *psoralen and ultraviolet A radiation*) y ciclosporina, incrementan el riesgo de CCNM, particularmente de CCE¹⁶⁶.

VII.3.b. Evidencia científica

Se han revisado 7 estudios que analizan la asociación entre cáncer (linfoma y cáncer de piel) y psoriasis. Dos de ellos se han realizado en el Reino Unido, 1 en Estados Unidos y 4 en países nórdicos (2 en Suecia, 1 en Finlandia y 1 en Dinamarca) (anexo 11). Todos los estudios tienen diseño de cohorte. Cuatro estudios han evaluado el riesgo en pacientes hospitalizados y, por lo tanto, en pacientes con psoriasis grave que han recibido tratamientos sistémicos. Tres estudios son de base poblacional, dos de los cuales analizan el riesgo en función de la gravedad de la psoriasis (grave: han recibido tratamientos sistémicos; menos grave: no han recibido tratamiento sistémicos), y uno analiza el riesgo en pacientes mayores de 65 años.

En 2 estudios de base poblacional se ha analizado el riesgo de linfoma en pacientes con psoriasis, sin distinguir por tipo. Un estudio realizado en el Reino Unido concluye que, en la población mayor de 65 años, los pacientes con psoriasis tienen mayor riesgo de desarrollar linfoma¹⁸⁰. Un estudio realizado en Estados Unidos concluye que los pacientes con

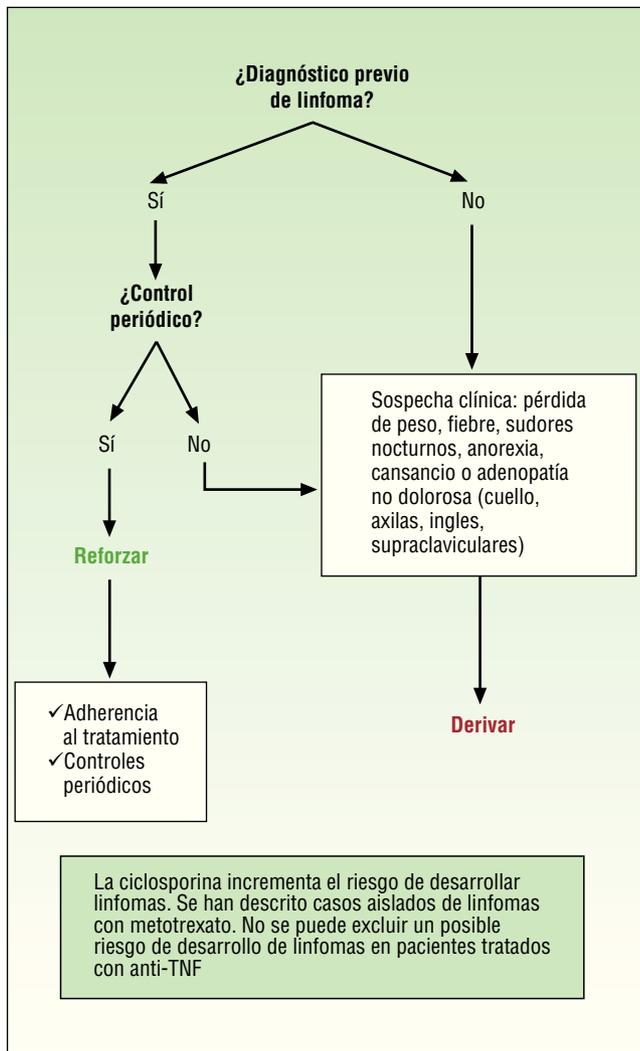


Figura 9 Manejo del linfoma.
anti-TNF: anti-factor de necrosis tumoral.

psoriasis tiene un riesgo mayor que los pacientes con HTA, siendo el riesgo mayor en pacientes con psoriasis grave (tratados con tratamientos sistémicos) que en pacientes con psoriasis menos grave (no tratados con sistémicos)¹⁸¹.

En 3 estudios se ha analizado el riesgo de LH en pacientes con psoriasis. En dos de los estudios los resultados muestran que hay asociación entre LH y psoriasis, siendo el riesgo mayor en pacientes que han sido tratados con tratamientos sistémicos^{182,183}. Por el contrario, un estudio realizado en Suecia determina que los pacientes hospitalizados por psoriasis no presentan un riesgo mayor de LH que la población general¹⁸⁴.

Cuatro estudios realizados en los países nórdicos han evaluado el riesgo de LNH en pacientes hospitalizados por psoriasis¹⁸³⁻¹⁸⁶. En todos ellos, los pacientes con psoriasis presentan un ligero riesgo respecto a la población general, pero en dos de ellos las diferencias no son estadísticamente significativas^{184,186}. Sin embargo, en el estudio realizado en el Reino Unido, los pacientes con psoriasis no presentan mayor riesgo que los pacientes sin psoriasis.

En varios estudios se ha analizado el riesgo de linfoma cutáneo de células T. En uno de ellos se concluye que los pacientes con psoriasis tienen un riesgo mayor de desarrollar un linfoma cutáneo de células T que los pacientes sin psoriasis, siendo el riesgo mayor en los pacientes que han sido tratados con tratamientos sistémicos¹⁸². En los otros dos se determina que el riesgo de micosis fungoide es mucho mayor en pacientes con psoriasis que en la población general^{184,186}.

En 5 estudios se ha analizado el riesgo de cáncer de piel en pacientes con psoriasis^{181,183-186}. En todos ellos, los resultados muestran que hay asociación entre psoriasis y CCNM. Sin embargo, no hay asociación entre melanoma y psoriasis.

VII.3.c. Manejo clínico en consulta de dermatología

En la figura 9 se presenta un algoritmo para el manejo clínico del linfoma en la consulta de dermatología. Dado que los dermatólogos son especialistas en cáncer cutáneo, en este apartado únicamente se considera el manejo clínico de linfoma, excepto en la sección de las implicaciones terapéuticas de la psoriasis en el cáncer (ver VII.3.c.g.).

VII.3.c.a. Anamnesis específica

Dada la mayor frecuencia de linfomas en los pacientes con psoriasis, el dermatólogo deberá estar atento ante la presencia de síntomas o signos como: adenopatías, pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos, falta de apetito, cansancio, tos o disnea.

VII.3.c.b. Exploración física específica

En los pacientes que hayan referido adenopatías, confirmar su presencia.

VII.3.c.c. Exploraciones complementarias específicas

La presencia de un linfoma puede producir principalmente alteraciones en el hemograma, nivel de lactato deshidrogenasa (LDH), o beta-2-microglobulina. Sin embargo, dado que ninguna de las alteraciones mencionadas es específica del linfoma y, por lo tanto, no permiten realizar su diagnóstico, no se recomienda realizar su determinación con este fin en el ámbito de la dermatología.

VII.3.c.d. Periodicidad de las exploraciones

Periodicidad anual en psoriasis con tratamiento local y semestral en psoriasis con tratamiento sistémico.

VII.3.c.e. Criterios de derivación de pacientes por sospecha de linfoma

El dermatólogo debe derivar al especialista a los pacientes con sospecha clínica de linfoma o que presenten adenopatías indoloras persistentes.

VII.3.c.f. Actuación en pacientes con diagnóstico previo de linfoma

En el caso de que el paciente esté siendo controlado periódicamente por su médico o especialista, incidir en la importancia de que siga el tratamiento prescrito y de que continúe con las revisiones periódicas.

Derivar a los pacientes con linfoma que no estén siendo controlados periódicamente.

VII.3.c.g. Implicaciones terapéuticas de la psoriasis en el cáncer

Diferentes estudios concluyen que el tratamiento prolongado con PUVA incrementa el riesgo de CCE¹⁸⁷⁻¹⁹⁰. También incrementa ligeramente el riesgo de CB¹⁸⁹. Además, datos de la misma cohorte de pacientes indican que en los pacientes tratados con PUVA podría incrementarse el riesgo de melanoma¹⁹¹.

Por otra parte, el análisis combinado de dos estudios de cohortes, en los que se han tratado con baño PUVA a 944 pacientes, no encontró un incremento del riesgo de CCE, lo cual indica que el baño PUVA es posiblemente más seguro que el PUVA convencional.

Los pacientes tratados con dosis bajas de MTX pueden presentar linfomas malignos (casos aislados), en cuyo caso habrá que suspender el tratamiento. Si el linfoma no muestra signos de regresión espontánea, es necesario instaurar un tratamiento citotóxico (f.t.).

La ciclosporina incrementa el riesgo de desarrollar linfomas y otras enfermedades malignas, particularmente las de la piel. Los pacientes con alteraciones de la piel malignas o premalignas sólo deben ser tratados con ciclosporina después de recibir tratamiento adecuado de tales lesiones y siempre que no haya otra opción terapéutica. Algunos pacientes psoriásicos tratados con ciclosporina desarrollaron procesos linfoproliferativos, los cuales respondieron a una interrupción inmediata del fármaco. En vistas del riesgo potencial de procesos malignos de la piel, los pacientes tratados con ciclosporina deben evitar el exceso de exposición solar sin protección (f.t.).

La relación entre cáncer y agentes biológicos es controvertida. En las fases controladas de los ensayos clínicos con los fármacos anti-TNF (adalimumab, etanercept, infliximab), se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron anti-TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia es pequeña, y el período de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los pacientes que recibían el tratamiento con anti-TNF. Además, hay un mayor riesgo basal de linfomas en pacientes con artritis reumatoide de larga evolución y elevada actividad, que complica aún más la estimación del riesgo atribuible a la medicación. A la luz del conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con anti-TNF. Se debe tener precaución al considerar el tratamiento con anti-TNF en pacientes con historia de neoplasia o cuando se considere la continuidad del tratamiento en pacientes que desarrollen neoplasia.

En la ficha técnica, el CCNM figura como una reacción adversa frecuente en los pacientes tratados con adalimumab, aunque no se mencionan diferencias significativas con el grupo placebo (f.t.). Por otra parte, combinando los resultados de ensayos clínicos de etanercept controlados con placebo, se observaron más casos de CCNM en los pacientes que recibieron etanercept en comparación con los pacientes control, particularmente en los pacientes con psoriasis. En todos los pacientes, y particularmente en aquéllos que hayan recibido extensamente tratamiento inmunosupresor o tratamiento previo con PUVA, se debe examinar la presencia de CCNM antes de iniciar tratamien-

to con agentes anti-TNF (adalimumab, etanercept, infliximab) y realizar exámenes cutáneos periódicos (f.t.).

Algunos de los pacientes tratados con ustekinumab en ensayos clínicos presentaron tumores malignos cutáneos y no cutáneos. Dado que no se han realizado ensayos en los que participaran pacientes con antecedentes de cáncer, ni en los que se siguiera tratando a pacientes que presentarían un tumor maligno mientras recibían ustekinumab, hay que tener precaución si se piensa administrar a estos pacientes (f.t.).

VII.3.c.h. Implicaciones terapéuticas del cáncer en la psoriasis

No se han descrito.

VII.4. Ansiedad/depresión y psoriasis

VII.4.a. Introducción

La psoriasis, además de afectar al bienestar físico, puede afectar a todas las facetas de la calidad de vida (trabajo, familia, relaciones sexuales, bienestar emocional, etc.) con profundas implicaciones psicosociales¹⁹², por lo que el impacto que la psoriasis produce en el bienestar mental es comparable al de otras enfermedades crónicas como cáncer y DM¹⁹³.

En una revisión sistemática sobre la comorbilidad psiquiátrica en psoriasis se encontró que la psoriasis puede tener un efecto adverso en la imagen que el paciente tiene de sí mismo, su autoestima y estabilidad emocional¹⁹⁴. La comorbilidad psicosocial experimentada por los pacientes no siempre es proporcional o viene determinada por la gravedad de la psoriasis, y los pacientes califican el impacto psicosocial de la psoriasis como uno de los peores aspectos de la enfermedad. Frecuentemente, la visibilidad de las lesiones psoriásicas provocan el rechazo social y una sensación de estigmatización en los pacientes, por lo que el efecto en la calidad de vida es muy variable, dependiendo de la edad de aparición y la visibilidad de las lesiones¹⁹². Se ha demostrado que la estigmatización se correlaciona significativamente con el distrés psicológico y el grado de depresión¹⁹⁵.

Los pacientes con psoriasis frecuentemente presentan ansiedad y/o depresión. Estudios en animales y humanos demuestran que un incremento de los niveles de citocinas proinflamatorias implicadas en la patogenia de la psoriasis, como el TNF- α y la IL-1, están asociados con la depresión¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. Por otra parte, la desmoralización producida por la falta de respuesta al tratamiento para la psoriasis podría contribuir a la aparición de depresión, lo cual afecta a la adherencia al tratamiento¹⁹⁹.

En muchos estudios se subraya la necesidad de proporcionar apoyo psicosocial a los pacientes con psoriasis^{192,200-206}. Un tratamiento efectivo de la psoriasis debe consistir en un enfoque multidimensional que proporcione al paciente bienestar físico, social y psicológico.

Hay numerosas escalas para hacer una primera aproximación al diagnóstico de depresión y ansiedad, que posteriormente deberá confirmarse mediante entrevista psiquiátrica estandarizada tipo SCID, MINI, etc. Entre estas escalas se encuentran: Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg (EADG), Escala de Hamilton para la Depresión

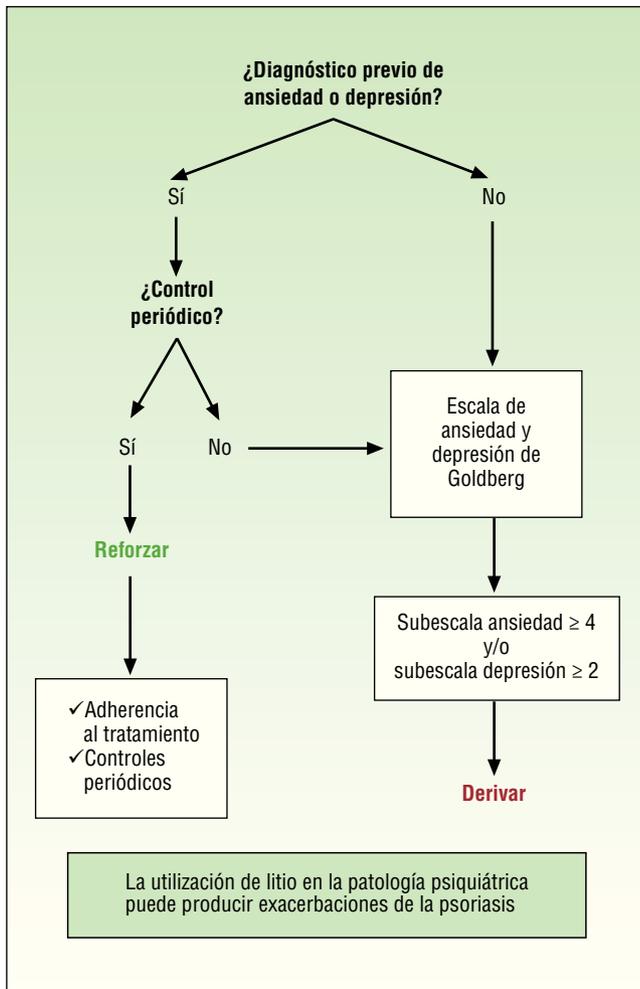


Figura 10 Manejo de la ansiedad/depresión.

(HDRS), Escala de Hamilton para la Ansiedad (HARS), Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), Escala Geriátrica abreviada de la Depresión de Yesavage, Escala Autoaplicada para la medida de la Depresión de Zung y Conde, Inventario de Depresión de Beck (BDI), Inventario de Ansiedad de Beck (BAI), Escala Breve de Ansiedad de Tyrer (BSA), Cuestionario de Cribado de Ansiedad (ASQ-15), Patient Health Questionnaire (PHQ-9), Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS), Cuestionario del Trastorno de Ansiedad Generalizada de 7 ítems (GAD-7). Para una revisión completa sobre el tema, consultar Bobes et al²⁰⁷

De todas estas escalas, la EADG es una de las más sencillas, breves y de fácil manejo dentro del ámbito de las especialidades médicas no psiquiátricas. La EADG se concibió para permitir la detección de ansiedad y depresión en atención primaria y puede ser también útil para realizar el cribado de estas enfermedades en la consulta de dermatología. Puede servir de guía de la entrevista, así como de indicador de la prevalencia, la gravedad y la evolución de estos trastornos. La versión castellana ha demostrado su fiabilidad y validez en el ámbito de la atención primaria y tiene una sensibilidad (83,1%), especificidad (81,8%) y valor predictivo positivo (95,3%) adecuados²⁰⁸. Está dirigida a la

población general y se trata de un cuestionario heteroadministrado con dos subescalas: una para la detección de la ansiedad y la otra para la detección de la depresión. Los síntomas contenidos en las escalas están referidos a los 15 días previos a la consulta y todos los ítems tienen la misma puntuación.

VII.4.b. Evidencia científica

Se han revisado 12 estudios que analizan la asociación entre depresión y psoriasis, 1 de ellos realizado en Estados Unidos, 1 en China y los 10 restantes en Europa. Cinco de los estudios tienen diseño de casos y controles (uno estudia si hay diferencias entre pacientes con psoriasis y pacientes con prurigo nodular, por lo que únicamente se ha considerado para conocer la prevalencia de depresión en pacientes con psoriasis²⁰⁹), y los otros 7 tienen diseño transversal. Han utilizado diferentes escalas para realizar el diagnóstico de depresión, y también diferentes puntos de corte en las escalas utilizadas (anexo 12).

La prevalencia de depresión encontrada en estos estudios varía ampliamente entre el 9 y el 62%. En todos los estudios de casos y controles hay asociación significativa entre depresión y psoriasis. En uno de los estudios de casos y controles (105/109) realizado en Turquía, no presentan datos de prevalencia ni medidas de riesgo, pero el valor medio del BDI es significativamente superior en los pacientes con psoriasis que en los pacientes sin psoriasis (14,0 frente a 9,3)²¹⁰.

Se han revisado 9 estudios que analizan la asociación entre ansiedad y psoriasis, 1 de ellos realizado en Estados Unidos, 1 en China y los 7 restantes en Europa (1 en España). Cinco de los estudios tienen diseño de casos y controles (uno estudia si hay diferencias entre pacientes con psoriasis y pacientes con prurigo nodular, por lo que únicamente se ha considerado para conocer la prevalencia de ansiedad en pacientes con psoriasis²⁰⁹), y los otros 4 tienen diseño transversal. Han utilizado diferentes escalas para evaluar la ansiedad, siendo la más utilizada la HADS (anexo 13).

La prevalencia de ansiedad encontrada en estos estudios varía entre el 11 y el 43%. De los estudios de casos y controles, únicamente el realizado en Estados Unidos presenta medidas de riesgo, siendo el OR = 1,57 (IC del 95%, 1,29-1,92)²¹¹. En un estudio de casos y controles (105/109) realizado en Turquía, el valor medio de BAI es superior en pacientes con psoriasis que en los pacientes sin psoriasis (14,9 frente a 13,2), pero las diferencias no son estadísticamente significativas²¹⁰. De manera similar, en otro estudio de casos y controles (50/50) realizado también en Turquía, los pacientes con psoriasis presentan valores medios superiores en ansiedad estado y rasgo medidos con Spielberger State-Trait Anxiety Scale (STAI), pero tampoco son diferencias estadísticamente significativas²¹². Sin embargo, en un estudio de casos y controles (29/20) realizado en España en el que utilizan la misma escala de ansiedad (STAI), los pacientes con psoriasis presentan valores medios superiores de ansiedad estado y de ansiedad rasgo²¹³.

VII.4.c. Manejo clínico en consulta de dermatología

En la figura 10 se presenta un algoritmo para el manejo clínico de la ansiedad y la depresión en la consulta de dermatología.

VII.4.c.a. Anamnesis específica

Los dermatólogos podrán explorar la sospecha de ansiedad y/o depresión mediante la utilización de la EADG (tabla 9).

VII.4.c.b. Exploración física específica

No precisa.

VII.4.c.c. Exploraciones complementarias específicas

No precisa.

VII.4.c.d. Periodicidad de las exploraciones

Periodicidad anual en psoriasis con tratamiento local y semestral en psoriasis con tratamiento sistémico.

VII.4.c.e. Criterios de derivación por sospecha de ansiedad/depresión

El dermatólogo debe derivar al especialista a los pacientes que respondan afirmativamente a 4 o más preguntas de la subescala de ansiedad y/o que respondan afirmativamente a 2 o más preguntas de la subescala de depresión.

VII.4.c.f. Actuación en pacientes con diagnóstico de ansiedad/depresión

En el caso de que el paciente esté siendo controlado periódicamente por su médico o especialista, incidir en la importancia de que siga el tratamiento prescrito y de que continúe con las revisiones periódicas.

Derivar a los pacientes con ansiedad/depresión que no estén siendo controlados periódicamente.

VII.4.c.g. Implicaciones terapéuticas de la psoriasis en la ansiedad

La ansiedad es una reacción adversa frecuente en los ensayos controlados pivotaes de adalimumab (que abarcan 4.419 pacientes tratados con adalimumab y 2.552 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado) (f.t.)

VII.4.c.h. Implicaciones terapéuticas de la psoriasis en la depresión

La depresión es una reacción adversa en pacientes tratados con ustekinumab (considerando la exposición a ustekinumab en 3 ensayos de 2.266 pacientes, entre ellos 1.970 expuestos durante al menos 6 meses, 1.285 expuestos durante al menos 1 año y 373 expuestos al menos 18 meses) (f.t.). Sin embargo, en el Ensayo Psoriasis 2 (PHOENIX 2), la ansiedad y depresión (evaluada con HADS) disminuyó significativamente en cada uno de los grupos tratados con ustekinumab frente a placebo (f.t.).

El cambio de humor (incluida la depresión) es una reacción adversa frecuente en los ensayos controlados pivotaes de adalimumab (que abarcan a 4.419 pacientes tratados con adalimumab y a 2.552 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado) (f.t.). Sin embargo, en un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado (N = 96) se produce una disminución mayor de los síntomas de depresión (Zung Self-rating Depression Scale) en pacientes tratados con adalimumab que en pacientes tratados con placebo²⁰⁰.

En un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado en fase III (N = 618) se produce una disminución mayor de

Tabla 9 Escala de ansiedad y depresión de Goldberg²⁰⁸**Subescala de ansiedad**

1. ¿Se ha sentido muy excitado, nervioso o en tensión?
2. ¿Ha estado muy preocupado por algo?
3. ¿Se ha sentido muy irritable?
4. ¿Ha tenido dificultad para relajarse?
(Si hay 3 o más respuestas afirmativas, continuar preguntando)
5. ¿Ha dormido mal, ha tenido dificultades para dormir?
6. ¿Ha tenido dolores de cabeza o de nuca?
7. ¿Ha tenido alguno de los síntomas siguientes: temblores, hormigueos, mareos, sudores, diarrea? (síntomas vegetativos)
8. ¿Ha estado preocupado por su salud?
9. ¿Ha tenido alguna dificultad para conciliar el sueño, para quedarse dormido?

Subescala de depresión

1. ¿Se ha sentido con poca energía?
2. ¿Ha perdido Vd. el interés por las cosas?
3. ¿Ha perdido la confianza en sí mismo?
4. ¿Se ha sentido Vd. desesperanzado, sin esperanzas?
(Si hay respuestas afirmativas a cualquiera de las preguntas anteriores, continuar.)
5. ¿Ha tenido dificultades para concentrarse?
6. ¿Ha perdido peso? (a causa de su falta de apetito)
7. ¿Se ha estado despertando demasiado temprano?
8. ¿Se ha sentido Vd. entecido?
9. ¿Cree Vd. que ha tenido tendencia a encontrarse peor por las mañanas?

Se considera positivo si responde afirmativamente a ≥ 4 preguntas de la subescala de ansiedad y/o ≥ 2 de la subescala de depresión.

los síntomas de depresión (BDI) en pacientes tratados con etanercept que en pacientes tratados con placebo²¹⁴. Dada la baja proporción de pacientes que presentan depresión moderada a grave al inicio del ensayo en ambas ramas, los autores indican que el tratamiento con etanercept podría disminuir los síntomas de depresión^{214,215}.

VII.4.c.i. Implicaciones terapéuticas de ansiedad y depresión en la psoriasis

El uso del litio como estabilizador del estado de ánimo puede ser problemático en los pacientes con psoriasis debido al riesgo de producir exacerbaciones de la enfermedad^{194,216,217}.

VIII. HÁBITOS DE CONSUMO Y PSORIASIS**VIII.1. Consumo de tabaco y psoriasis****VIII.1.a. Introducción**

El tabaquismo es una enfermedad crónica adictiva con una prevalencia elevada en todo el mundo. El consumo de tabaco se asocia a numerosas enfermedades, siendo la principal

causa de morbilidad y mortalidad prematura evitable en los países desarrollados.

Según datos de la OMS²¹⁸, el consumo de tabaco mata a más de 5 millones de personas al año y es la causa de la muerte de 1 de cada 10 adultos. Entre los cinco principales factores de riesgo de mortalidad, es la causa de muerte más prevenible. Si se mantienen las tendencias actuales, el consumo de tabaco matará a más de 8 millones de personas al año en 2030 y la mitad de los más de 1.000 millones de fumadores morirán prematuramente de una enfermedad relacionada con el tabaco.

En Europa, la encuesta Europea de Salud de 2009²¹⁹ estima que un 30% de los europeos mayores de 16 años son fumadores (el 26% fuma a diario y el 4% de forma ocasional), con una proporción de fumadores superior en varones que en mujeres (el 35 frente al 25%). Estos porcentajes son muy semejantes a los obtenidos en España en 2006 para el mismo grupo de edad²²⁰, donde se estimó un 29% de fumadores, de los que el 26% lo hacía a diario, con diferencias de sexo en los fumadores semejantes a la europea (35% de varones y 24% de mujeres). Sin embargo, estas cifras son algo mayores si se refieren a los españoles entre 16 y 64 años, entre los que un 30% fuma a diario según datos del Observatorio Español sobre Drogas²²¹. Según este observatorio, en los años más recientes se ha producido un descenso importante del consumo, especialmente entre los varones de 35-64 años, y entre la población más joven, lo que puede tener relación con las medidas puestas en marcha para reducir el consumo. En cuanto a la mortalidad, a pesar de su descenso, el tabaquismo continúa produciendo estragos en la población española, con 54.233 muertes anuales atribuibles al consumo de tabaco (49.366 en varones y 4.867 en mujeres)²²².

Desde hace años, está bien establecida la asociación entre consumo de tabaco y exceso de riesgo de presentar numerosas enfermedades, como cáncer (pulmón, boca, esófago, faringe, laringe, páncreas, cérvix, riñón, vejiga), enfermedades cardiovasculares (cardiopatía isquémica, ictus), procesos respiratorios crónicos (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), enfermedad digestiva (esofagitis, gastritis, úlcera gastroduodenal, enfermedad inflamatoria intestinal), enfermedad neonatal o envejecimiento prematuro de la piel. Más recientemente, se está dando gran relevancia al papel de la nicotina como modificador de la respuesta inflamatoria y, en consecuencia, su participación en la génesis de otras enfermedades con importante base inmunológica, como arteriosclerosis, artritis reumatoide, EII o psoriasis. Entre los fenómenos inmunopatogénicos producidos por el tabaco que podrían favorecer la aparición de psoriasis, se encuentra la activación de células T y la sobreproducción de factores mediadores de la inflamación (TNF- α , IL-1B, IL-6 y NF-kappaB)^{223,224}.

VIII.1.b. Evidencia científica

En la bibliografía se encuentran numerosas evidencias de la asociación entre psoriasis y consumo de tabaco. En su mayor parte, a partir de los mecanismos fisiopatológicos comentados anteriormente, se plantea la direccionalidad de esta asociación, es decir, que es el tabaco el que favorece la aparición de psoriasis^{3,225-226}. Sin embargo, en alguno de estos estudios también se plantea la hipótesis de que la

presentación de psoriasis es causa de cambios negativos en el estilo de vida de los pacientes y el estrés que ello conlleva puede empujar al paciente al consumo o no abandono del hábito de fumar^{226,227}. En cualquier caso, el diseño de los estudios (casos y controles en su mayoría, o transversales) no permite establecer la direccionalidad de la asociación. Lo que parece evidente es que la asociación entre consumo de tabaco y psoriasis mantiene una correlación positiva. En efecto, el riesgo de psoriasis en los exfumadores es menor que en los fumadores actuales y aumenta con el número de cajetillas al año, tanto en los fumadores actuales como en los exfumadores²²⁵.

Se han revisado 20 trabajos que estudian el consumo de tabaco en pacientes con psoriasis (anexo 14). Seis de los trabajos se han realizado en Italia, 3 en el Reino Unido, 3 en Estados Unidos, 3 en China, 2 en Alemania, 1 en Suecia, 1 en los Países Bajos y 1 en España. Cuatro de los estudios se han realizado en grandes series de pacientes y controles a partir de bases de datos automatizadas (3 en la General Practice Research Database del Reino Unido, y 1 en un estudio en enfermeras de Estados Unidos). El resto de los estudios se han realizado a partir de pacientes de consultas de dermatología o de pacientes ingresados por psoriasis, 10 de ellos fueron multicéntricos y 6 en un único centro. Cuatro de los estudios tenían diseño de cohorte y uno, un diseño transversal. En el resto el diseño fue de casos y controles.

En la mayoría de los trabajos revisados se encuentra una asociación significativa entre psoriasis y consumo de tabaco. La prevalencia de consumo de tabaco varía, especialmente en función de la definición de fumador utilizada y el segmento de población en el que se realizó el estudio. Cuando se considera como fumador únicamente a los fumadores actuales, la prevalencia oscila entre cerca del 50^{226,228} y el 9,9%²²⁹. Si bien los últimos 2 estudios corresponden a segmentos concretos de población, el de Zhang et al²²⁶ corresponde únicamente a varones, y el de Prodanovich et al²²⁹, a veteranos. No obstante, son varios los trabajos que cifran la prevalencia de fumadores actuales por encima del 40% y, si se tiene en cuenta también a los exfumadores, se eleva por encima del 60%.

La gran mayoría de los estudios revisados obtienen medidas de riesgo significativas, siendo el OR mayor para fumadores actuales y tras ajustar por edad y sexo es de 4,0 (IC del 95%, 3,3-4,9)²³⁰. Entre los pacientes con psoriasis, a mayor intensidad y duración de la exposición al tabaco, mayor es la gravedad de la psoriasis²²⁸, o visto de otra forma, la prevalencia de fumadores es mayor en psoriasis grave que en leve (el 25,5 frente al 19,1%)⁵². También, en los pacientes fumadores con psoriasis el riesgo de ser fumador de ≥ 25 cigarrillos día (OR = 2,4; IC del 95%, 1,3-4,3) es mayor que el de fumar entre 16 y 24 (OR = 1,8; IC del 95%, 1,2-2,7), y este a su vez que el de fumar ≤ 15 cigarrillos/día (OR = 1,5; IC del 95%, 1,1-2,1)²³¹. En 6 de los estudios revisados se estimó el riesgo de ser exfumador, y únicamente en 4 de ellos se encontró un riesgo significativamente mayor en los pacientes con psoriasis^{3,83,231,232}.

VIII.1.c. Manejo clínico en consulta de dermatología

En la figura 11 se presenta un algoritmo para el manejo clínico del consumo de tabaco en la consulta de dermatología.

VIII.1.c.a. Anamnesis y recomendaciones específicas

Preguntar sobre el hábito tabáquico y clasificar como: a) fumador actual, y en caso afirmativo, patrón de consumo (número de cigarrillos/día y años de consumo); b) exfumador, tiempo transcurrido desde que lo abandonó, y c) nunca fumó.

Si el paciente es fumador, el dermatólogo hará una breve exposición al paciente sobre los efectos perjudiciales del tabaco, en general, y de forma específica sobre la psoriasis. Tras la exposición, le preguntará al paciente sobre su interés en abandonar el hábito.

Si el paciente es exfumador reciente, le reforzará la decisión a partir de los efectos perjudiciales del tabaco, en general, y de forma específica en la psoriasis.

VIII.1.c.b. Exploración física específica

No precisa.

VIII.1.c.c. Exploraciones complementarias específicas

No precisa.

VIII.1.c.d. Periodicidad de la anamnesis

Periodicidad anual en psoriasis con tratamiento local y semestral en psoriasis con tratamiento sistémico.

VIII.1.c.e. Criterios de derivación de pacientes fumadores

Más del 60% de los fumadores quiere dejar de fumar y ha realizado algún intento de abandono en el último año²³³. Muchos de ellos recurren a manuales y otros no saben dónde buscar ayuda efectiva. Por ello, se debe derivar a todos los pacientes que estén interesados en abandonar el hábito.

VIII.1.c.f. Implicaciones terapéuticas de la psoriasis en el hábito tabáquico

No se han descrito.

VIII.1.c.g. Implicaciones terapéuticas del hábito tabáquico en la psoriasis

No se han descrito.

VIII.2. Consumo de alcohol y psoriasis**VIII.2.a. Introducción**

Según la OMS²³⁴, el consumo per cápita de alcohol en Europa es más alto que en el resto de los continentes, siendo dos veces más elevado que la media mundial. En 2002, el alcohol constituía el tercer factor de riesgo más importante de los 26 factores de riesgo relativos a la carga de la enfermedad, sólo superado por la HTA y el tabaco, y representaba asimismo el principal factor de riesgo entre los jóvenes.

La encuesta Europea de Salud de 2009²¹⁹ estima que un 41,2% de los europeos mayores de 16 años consume alcohol con una frecuencia igual o superior a 2 veces al mes, y un 12% consume diariamente. Hay una proporción de consumidores superior en varones que en mujeres (el 55,6 frente al 27,3% consume con una frecuencia superior a 2 veces al mes, y el 19,0 frente al 5,5% lo hace diariamente). Estos porcentajes parecen inferiores a los obtenidos en España en 2006 para el mismo grupo de edad²²⁰, en donde se estimó que un 55,7% de los españoles había consumido alcohol en las últimas 2 semanas (el 70,2% de varones y el 41,8%

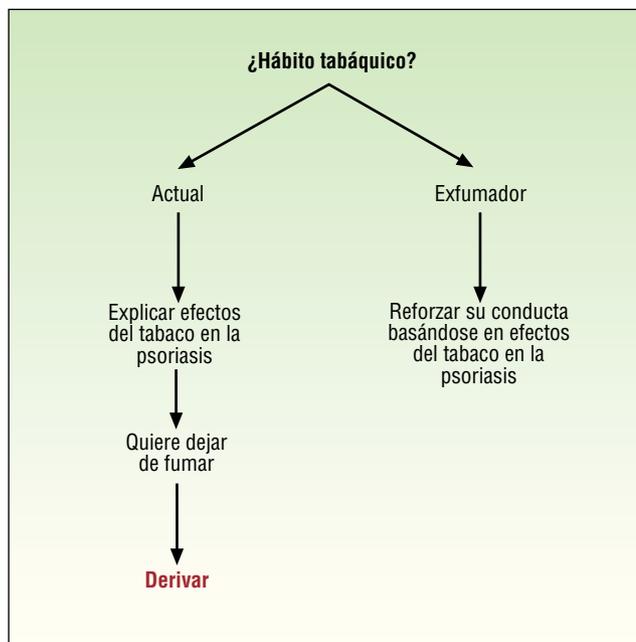


Figura 11 Manejo del hábito tabáquico.

de mujeres). El Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS)²³⁵ considera consumo peligroso o de riesgo cuando la ingesta semanal es superior a 280 gramos en el varón o 170 gramos en la mujer. También considera peligroso consumir 50 gramos en 24 horas, una o más veces al mes.

Hace años que se conoce la asociación entre la ingesta excesiva de alcohol y diferentes afecciones cutáneas, como dermatitis seborreica, rosácea, acné vulgar, infecciones, porfiria cutánea parda o psoriasis, entre otras. Concretamente, en relación con la psoriasis, Lomholt²³⁶ fue el primero en advertir esta relación. Desde entonces, numerosos estudios han encontrado una asociación positiva entre consumo de alcohol y la existencia, la gravedad o la extensión de la psoriasis²³⁷⁻²³⁹, asociación que se ha descrito como independiente de que haya o no afectación hepática^{238,240}. En cuanto al papel fisiopatogénico que pueda desempeñar el alcohol en la gravedad de la psoriasis, es bien conocido su efecto depresor del sistema inmunitario y la mayor predisposición a las infecciones de los pacientes alcohólicos²⁴¹. Teniendo en cuenta que las infecciones, especialmente por estreptococos, actúan empeorando las lesiones de psoriasis, uno de los efectos nocivos del alcohol en la psoriasis podría estar mediado por su aumento de la susceptibilidad a las infecciones²⁴². Por otra parte, el alcohol produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, y también favorece la migración y la infiltración de la dermis por granulocitos²⁴³. Además, la exposición crónica al alcohol aumenta el contenido de ácido araquidónico e inhibe la adenilciclasa, y por tanto reduce el adenosinmonofosfato cíclico²⁴⁴. Todas estas consecuencias fisiopatológicas del alcohol pueden favorecer lesiones habituales de las placas de psoriasis (hiperplasia de queratinocitos, infiltrado de granulocitos e hiperplasia y expansión anormal de los vasos sanguíneos de la dermis)²⁴⁵.

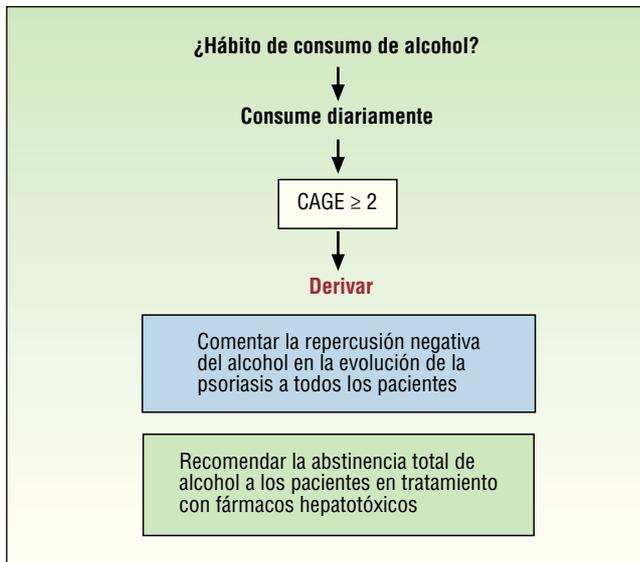


Figura 12 Manejo del hábito de consumo de alcohol.

A pesar de los mecanismos descritos, los autores no se ponen de acuerdo en si la ingesta excesiva de alcohol es un factor patogénico de la psoriasis o si es la enfermedad la que favorece o induce a este consumo. Algunos autores han descrito al tabaco como factor de confusión en la relación entre alcohol y psoriasis. A favor de esta tesis está el hecho de que no se haya encontrado un aumento de riesgo de psoriasis en los exbebedores, ni una asociación entre la enfermedad y la duración del consumo de alcohol²³¹.

VIII.2.b. Evidencia científica

Se han revisado 9 trabajos publicados desde 1999 que valoran la prevalencia del consumo de alcohol y/o el riesgo de este consumo en pacientes con psoriasis (anexo 15). Los hallazgos no son consistentes y las prevalencias de consumo de alcohol muy variables, si bien hay que tener en cuenta los diferentes hábitos de consumo en los diferentes países, y que no hay uniformidad en la definición y la cuantificación de la ingesta de alcohol de los estudios revisados. Tres de los estudios se han realizado en Italia^{3,228,231}, dos en Alemania^{246,247}, dos en el Reino Unido^{4,248}, uno en Suecia²⁴⁹ y uno en China²²⁶. El estudio de Kirby et al⁴ y el de Fortes et al²²⁸ tenían un diseño transversal; en el resto el diseño fue de casos y controles. Salvo el estudio de Kirby et al⁴, en el que se trataba de una serie pequeña de pacientes (83), en el resto, el número de pacientes con psoriasis incluidos excedía de 400.

Cuando no se ajustó un modelo multivariante con inclusión del tabaco como variable de ajuste, las asociaciones encontradas entre alcohol y psoriasis fueron robustas. De ellos, en el estudio más reciente, realizado por Gerdes et al²⁴⁶ en Alemania, la prevalencia de consumidores de > 1 bebida/día entre pacientes con psoriasis es del 15,6% (el 23% en varones y el 5,7% en mujeres), lo que supone en estos pacientes un OR de ser bebedor diario de 3,1 (IC del 95%, 2,5-3,8); claramente menor en varones (OR = 2,9; IC del 95%, 2,3-3,6), que en mujeres (OR = 5,1; IC del 95%, 3,1-8,4). Este dato es semejante al encontrado años antes, también en Alemania, por Sommer et al²⁴⁷, pero en este caso

ajustado por sexo (OR = 3,6; IC del 95%, 1,8-7,1), o a los descritos en China. En el estudio chino el criterio utilizado fue el de ser bebedor 2 o más veces a la semana de más de 50 ml de licor o de medio litro de cerveza, y también se describe un riesgo mayor en mujeres que en varones (OR = 6,6; IC del 95%, 2,4-19,6 frente a OR = 4,2; IC del 95%, 2,8-6,2). En los estudios que ajustaron un modelo multivariante en el que se incluyó el tabaco como variable de ajuste, las asociaciones encontradas fueron más débiles (OR = 1,7; IC del 95%, 1,0-3,0) en el estudio sueco y en el italiano. Por tanto, parece que una buena parte de la asociación entre alcohol y psoriasis puede deberse a la mayor presencia de fumadores entre los consumidores de alcohol. Además, el estudio italiano de Naldi et al²³¹, al analizar separadamente por sexo, únicamente se encontró significación en el caso de los varones que bebían más de 2 bebidas/día (OR = 1,9; IC del 95%, 1,0-3,3). El hallazgo de mayor riesgo en los varones ya se había descrito con anterioridad en trabajos previos²⁵⁰. Aunque más tarde, este mismo autor²³⁹ y otros²⁵¹ en respectivos trabajos encuentran que, una vez iniciada la psoriasis, el alcohol empeora su curso en ambos sexos.

En resumen, en algunos de los estudios revisados se encuentra una fuerte asociación entre psoriasis y consumo de alcohol, aunque en ninguno de ellos se ajustó la asociación por el consumo de tabaco. En un estudio se demuestra asociación significativa únicamente si se contempla el consumo frecuente de alcohol (> 20 bebidas/mes) frente al poco frecuente (< 5 bebidas/mes). Mientras que en otro, sólo encuentra asociación significativa en varones que consumen más de 2 bebidas al día. En estos últimos dos trabajos, el modelo multivariante sí contemplaba el tabaco entre las variables de ajuste. En el resto de los trabajos que ajustan por el consumo de tabaco, la asociación entre psoriasis y consumo de alcohol no es significativa para ninguno de los subgrupos analizados.

VIII.2.c. Manejo clínico en consulta de dermatología

De acuerdo con la evidencia, parece que únicamente el consumo de alcohol en cantidades excesivas desempeñaría un papel importante en la aparición y/o la evolución de la psoriasis; sin embargo, la utilización frecuente en estos pacientes de fármacos con conocido potencial hepatotóxico hacen recomendable evitar la ingesta alcohólica, al menos de forma concomitante con estos tratamientos. En la figura 12 se presenta un algoritmo para el manejo clínico en la consulta de dermatología del hábito de consumo de alcohol.

Según el PAPPs²³⁵, las dos pruebas de cribado más útiles para detectar la dependencia alcohólica son el Michigan Alcoholism Screening Test (MAST) y el cuestionario CAGE (Cut-down, Annoyed, Guilty, Eye-opener). Este último es el más sencillo de utilizar (cuatro preguntas a responder sí/no, con una especificidad del 100% y un valor predictivo positivo del 84%). Una puntuación de 2 o 3 indica un alto índice de sospecha de dependencia de alcohol, mientras que una puntuación de 4 es casi patognomónica de dependencia alcohólica (tabla 10).

En la identificación de los bebedores excesivos, pueden emplearse también marcadores biológicos, aunque no está justificado utilizarlos de forma sistemática en población general. Sin embargo, pueden resultar de interés en pacientes que están o que van a iniciar un tratamiento sis-

témico con fármacos hepatotóxicos. Entre los marcadores biológicos, destacan por su sensibilidad y accesibilidad la elevación de la GGT, de la GOT y del volumen corpuscular medio (VCM). La elevación de la GGT se normaliza a las 6 semanas de abstinencia, por lo que es especialmente útil en el seguimiento. Puede estar alterada en otras hepatopatías, pancreatitis o tras la ingesta de fármacos. Aunque su uso no está generalizado, últimamente se empieza a utilizar como nuevo marcador la CDT (transferrina deficiente en hidratos de carbono) que se incrementa tras consumos superiores a 50/80 gramos de etanol/día.

VIII.2.c.a. Anamnesis y recomendaciones específicas

Preguntar sobre su hábito de consumo de alcohol y clasificarlo como: a) no consume nunca o sólo esporádicamente; b) consume, pero no diariamente, y c) consume diariamente.

Si el paciente no consume nunca o sólo esporádicamente, reforzarle su actitud y, en el caso de que deba seguir tratamiento con algún fármaco hepatotóxico, recomendarle que no consuma nada de alcohol.

Si el paciente consume, pero no diariamente, comentarle la posible repercusión negativa del alcohol en la evolución de la psoriasis, y recomendarle que disminuya su ingesta. En el caso de que deba seguir tratamiento con algún fármaco hepatotóxico, recomendarle que no consuma nada de alcohol.

Si el paciente consume diariamente, hacerle las preguntas del CAGE (tabla 10). Si la puntuación es 0 o 1, comentarle la posible repercusión negativa del alcohol en la evolución de la psoriasis, y recomendarle que disminuya su ingesta. En el caso de que deba seguir tratamiento con algún fármaco hepatotóxico, recomendarle que no consuma nada de alcohol. Si la puntuación es ≥ 2 , informarle de la repercusión negativa del alcohol en la psoriasis y proponerle derivación a atención primaria para una valoración más precisa del problema y, en su caso, tratamiento de deshabitación. En el caso de que deba seguir tratamiento con fármacos hepatotóxicos, condicionar su inicio a los resultados de las pruebas hepáticas y a estar seguros de que la ingesta de alcohol está controlada.

VIII.2.c.b. Exploración física específica

No precisa.

VIII.2.c.c. Exploraciones complementarias específicas

No hay test específicos, si bien algunas alteraciones en la analítica sanguínea, concretamente de las transaminasas hepáticas (GGT y AST) y un VCM elevado, pueden hacer sospechar un consumo excesivo de alcohol.

Otras exploraciones complementarias, como ecografía o biopsia hepática, se relegan al ámbito del especialista una vez derivado el paciente.

VIII.2.c.d. Periodicidad de las exploraciones

Periodicidad anual en psoriasis con tratamiento local y semestral en psoriasis con tratamiento sistémico.

VIII.2.c.e. Criterios de derivación de pacientes con consumo excesivo de alcohol

Se debe derivar al paciente ante una puntuación ≥ 2 en CAGE, con o sin alteración de las determinaciones analíticas.

Tabla 10 Cuestionario CAGE

1. ¿Ha sentido alguna vez que debe beber menos?
2. ¿Le ha molestado que la gente lo critique por su forma de beber?
3. ¿Alguna vez se ha sentido mal o culpable por su forma de beber?
4. ¿Alguna vez ha necesitado beber por la mañana para calmar los nervios o eliminar molestias por haber bebido la noche anterior?

Puntuación (1 punto por cada respuesta afirmativa)

0-1: bebedor social.

2: consumo de riesgo. Sensibilidad $> 85\%$ y especificidad alrededor del 90% para el diagnóstico de abuso/dependencia.

3: Consumo perjudicial.

4: Dependencia alcohólica.

VIII.2.c.f. Implicaciones terapéuticas de la psoriasis en el consumo alcohólico

Debido al efecto hepatotóxico del alcohol, su consumo debería evitarse en caso de que se esté tratando la psoriasis con fármacos potencialmente hepatotóxicos.

VIII.2.c.g. Implicaciones terapéuticas del consumo excesivo de alcohol en la psoriasis

No se han descrito.

IX. ALGORITMO RESUMEN DE LA GUÍA

Los datos presentados en los capítulos anteriores nos permiten construir un algoritmo resumen que contiene información sobre la anamnesis, exploración física y pruebas diagnósticas necesarios para identificar la sospecha de comorbilidad, las pautas de derivación, y la implicación de la comorbilidad sobre el manejo terapéutico (Figura 13). Asimismo se incluye el listado de comorbilidades asociadas a la psoriasis, las determinaciones básicas que debe solicitar el dermatólogo, la Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg y el Cuestionario CAGE de sospecha de dependencia alcohólica (Figura 14).

Financiación

El estudio fue financiado por Pfizer y la Cátedra para la docencia e investigación de la psoriasis Universidad Autónoma de Madrid-Pfizer.

Conflicto de intereses

Esteban Daudén realiza o ha realizado las actividades siguientes: miembro de Advisory Board, consultor, recepción de becas, apoyo a la investigación, participación en ensayos clínicos, honorarios por impartir ponencias, con las compañías farmacéuticas siguientes: Abbott, Astellas,

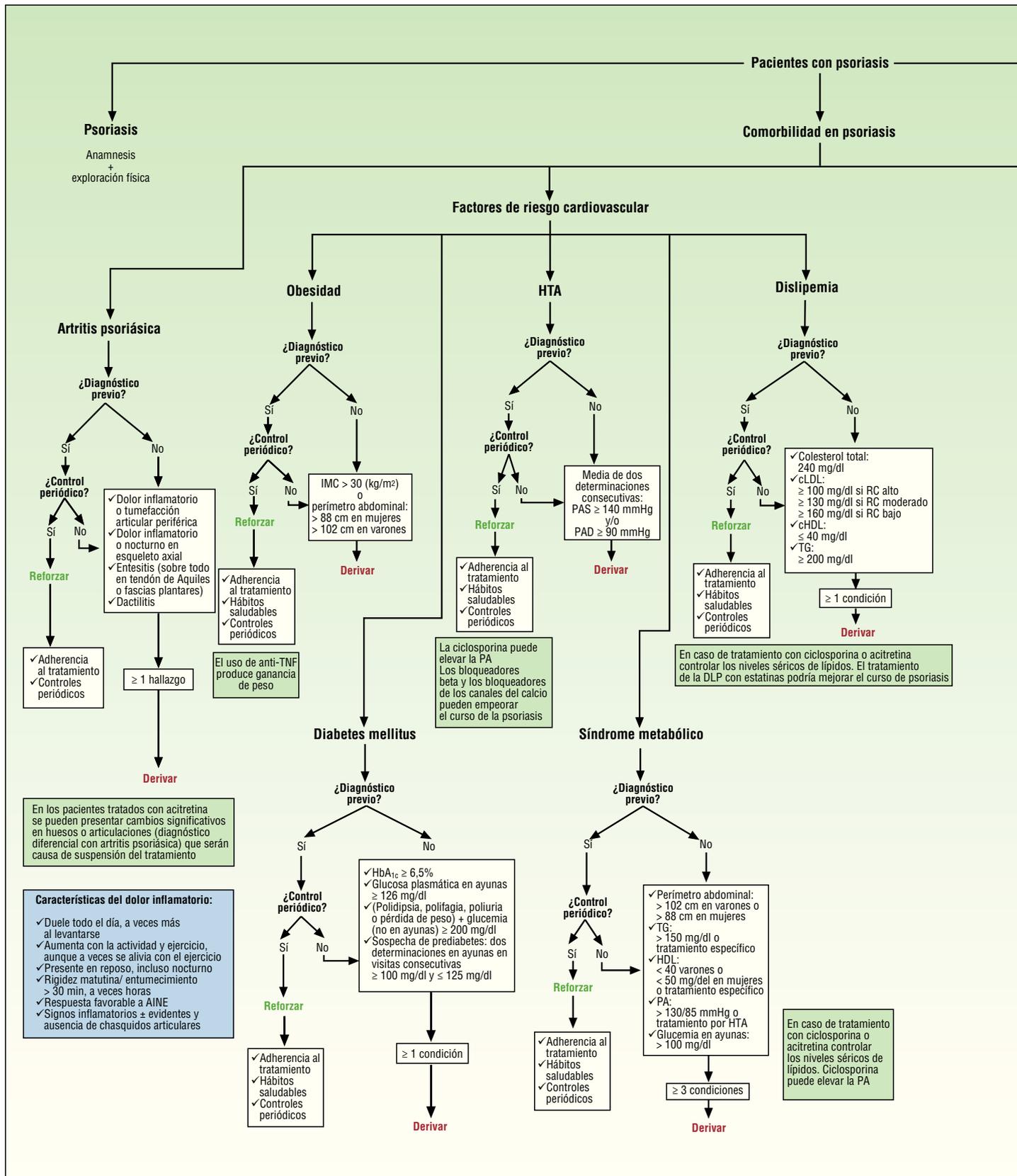
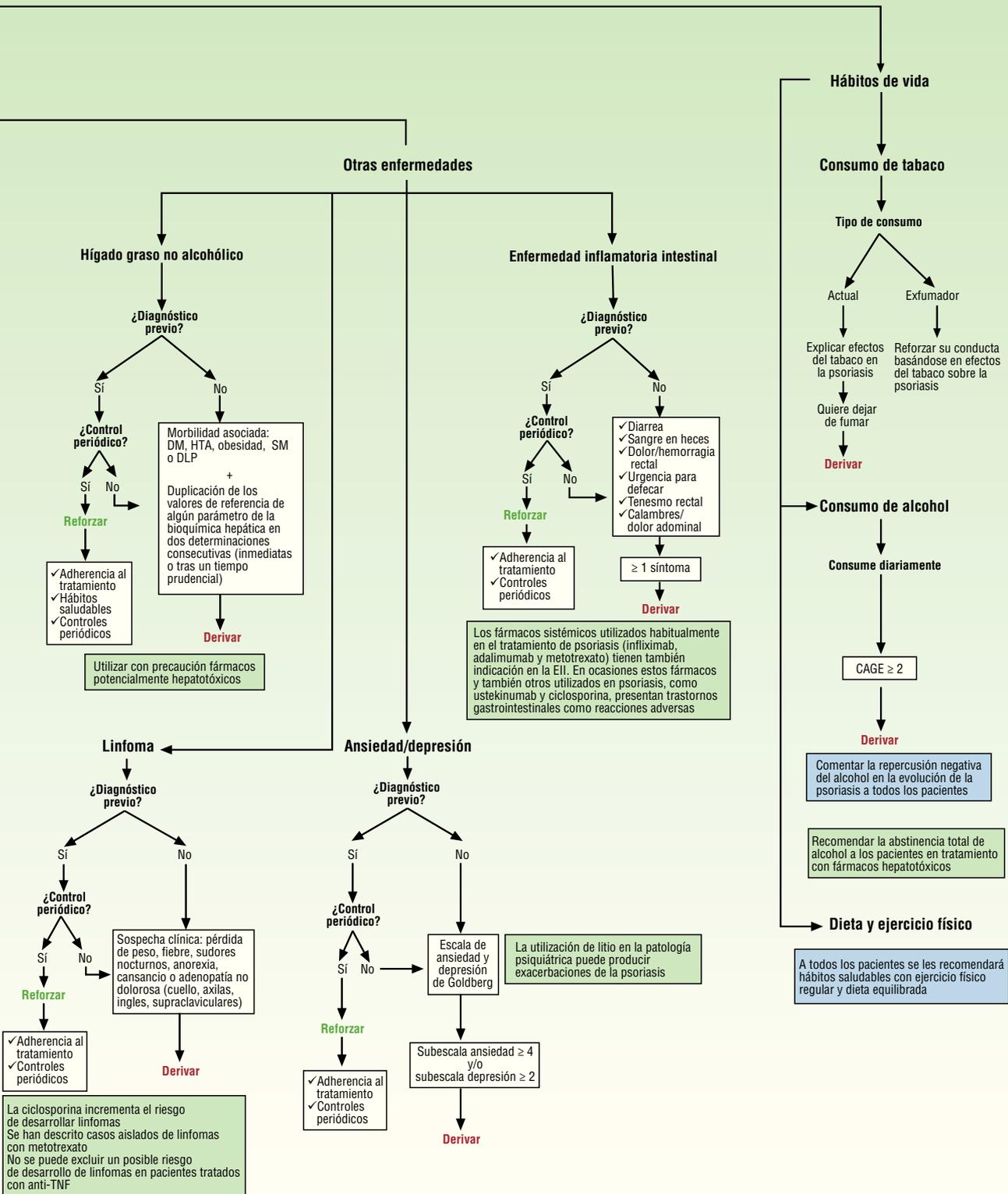


Figura 13 Algoritmo para el manejo de la comorbilidad en pacientes con psoriasis.

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; anti-TNF: anti-factor de necrosis tumoral; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta intestinal; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; HDL: lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; IMC: síndrome metabólico; TG: triglicéridos.



densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DLP: dislipemia; DM: diabetes mellitus; EII: enfermedad inflamatoria índice de masa corporal; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; FC: riesgo coronario; SM:

<p>Comorbilidad asociada a psoriasis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Articular: artritis psoriásica (APs) • Enfermedad cardiovascular (ECV) • Factores de riesgo cardiovascular (FRCV): <ul style="list-style-type: none"> Obesidad (OB) Diabetes mellitus (DM) Hipertensión arterial (HTA) Dislipemia (DLP) Síndrome metabólico (SM) • Otras enfermedades: <ul style="list-style-type: none"> Hígado graso no alcohólico (HGNA) Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) Linfoma (LF) y cáncer de piel (CP) Ansiedad (ANS) y depresión (DEP) <p>Hábitos de consumo asociados a psoriasis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabaco • Alcohol 	<p>Escala de ansiedad y depresión de Goldberg</p> <p>Subescala de ansiedad</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Se ha sentido muy excitado, nervioso o en tensión? 2. ¿Ha estado muy preocupado por algo? 3. ¿Se ha sentido muy irritable? 4. ¿Ha tenido dificultad para relajarse? <p><i>(Si hay 3 o más respuestas afirmativas, continuar preguntando)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 5. ¿Ha dormido mal, ha tenido dificultades para dormir? 6. ¿Ha tenido dolores de cabeza o de nuca? 7. ¿Ha tenido alguno de los síntomas siguientes: temblores, hormigueos, mareos, sudores, diarrea? <p><i>(síntomas vegetativos)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 8. ¿Ha estado preocupado por su salud? 9. ¿Ha tenido alguna dificultad para conciliar el sueño o para quedarse dormido? <p>Subescala de depresión</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Se ha sentido con poca energía? 2. ¿Ha perdido Vd. el interés por las cosas? 3. ¿Ha perdido la confianza en sí mismo? 4. ¿Se ha sentido Vd. desesperanzado, sin esperanzas? <p><i>(Si hay respuestas afirmativas a cualquiera de las preguntas anteriores, continuar)</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 5. ¿Ha tenido dificultades para concentrarse? 6. ¿Ha perdido peso? (a causa de su falta de apetito) 7. ¿Se ha estado despertando demasiado temprano? 8. ¿Se ha sentido Vd. más lento de lo habitual? 9. ¿Cree Vd. que ha tenido tendencia a encontrarse peor por las mañanas?
<p>Determinaciones básicas</p> <p>Valoración general y seguimiento farmacológico</p> <p>Hemograma</p> <p>Bioquímica hepática (ALT, AST, GGT, FA)</p> <p>Función renal (creatinina, estimación FG)</p> <p>Específicas de los FRCV</p> <p>Peso: ____ kg (OB)</p> <p>Talla: __, __ m (OB)</p> <p>Perímetro abdominal: ____ cm (OB, SM)</p> <p>PAS: ____ mm Hg (HTA, SM)</p> <p>PAD: ____ mm Hg (HTA, SM)</p> <p>HbA_{1c}: __, __ % (DM)</p> <p>Glucemia en ayunas: ____ mg/dl (DM, SM)</p> <p>Colesterol total: ____ mg/dl (DLP)</p> <p>cLDL: ____ mg/dl (DLP)</p> <p>cHDL: ____ mg/dl (DLP, SM)</p> <p>TG: ____ mg/dl (DLP, SM)</p>	<p>Positivo si responde afirmativamente a ≥ 4 preguntas de la subescala de ansiedad y/o ≥ 2 de subescala de depresión</p> <p>Questionario CAGE (sospecha de dependencia alcohólica):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Ha sentido alguna vez que debe beber menos? 2. ¿Le ha molestado que la gente lo critique por su forma de beber? 3. ¿Alguna vez se ha sentido mal o culpable por su forma de beber? 4. ¿Alguna vez ha necesitado beber por la mañana para calmar los nervios o eliminar molestias por haber bebido la noche anterior? <p>Positivo si responde afirmativamente a ≥ 2 preguntas</p>

Se aconseja realizar el cribado de las enfermedades asociadas:

- En pacientes con tratamiento sistémico: cada 6 meses
- En pacientes con tratamiento local: cada 12 meses

Figura 14 Instrumento para el cribado de la comorbilidad en pacientes con psoriasis.

ALT: alanina-aminotransferasa; AST: aspartato-transaminasa; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; FA: fosfatasa alcalina; FG: filtrado glomerular; GGT: gamma-glutamyl transpeptidasa; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TG: triglicéridos.

Biogen, Centocor Ortho Biotech Inc, Galderma, Glaxo, Janssen-Cilag, Leo Pharma, MSD, Pfizer, Novartis, Stiefel, Wyeth Pharmaceuticals, 3M, Celgene.

Santos Castañeda ha recibido ayudas de educación e investigación, así como honorarios por asesorías y ponencias de las compañías farmacéuticas siguientes: Abbott, Amgen, Bristol Myers Squibb, MSD, Novartis y Pfizer.

Carmen Suárez ha recibido ayudas de educación e investigación, así como honorarios por asesorías y ponencias de las compañías farmacéuticas siguientes: Bristol Myers Squibb, MSD, Pfizer, Glaxo, Leo Pharma, Novartis, Sanofi, Almirall, Bayer, Boheringer, Esteve, Ferrer, Janssen-Cilag.

Javier Garcia Campayo ha recibido becas y pago por ponencias de las compañías farmacéuticas siguientes: Lilly, Esteve, Janssen, Pfizer, Glaxo y Servier.

Carlos Ferrándiz realiza o ha realizado las actividades siguientes: miembro de Advisory Board, consultor, ayudas a la investigación, participación en ensayos clínicos, honorarios por impartir conferencias con las compañías farmacéuticas siguientes: Abbott, Centocor Ortho

Biotech Inc, Janssen-Cilag, MSD, Pfizer, Novartis, Wyeth Pharmaceuticals, Celgene.

Lluís Puig ha recibido ayudas de educación e investigación y/u honorarios por asesorías y ponencias de las compañías farmacéuticas siguientes: Abbott, Amgen, Celgene, Janssen, MSD, Novartis y Pfizer.

José Luis Sánchez-Carazo ha recibido becas y pago por ponencias de las compañías farmacéuticas siguientes: Whyett, Pfizer, Abbott, MSD y Novartis.

Los demás autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses potencial con el contenido del presente trabajo.

Agradecimientos

Colaboradores de TAISS: Mercedes Cabañas (documentalista) por su labor en la búsqueda bibliográfica. Pablo Lázaro (investigador) por su aportación en el diseño inicial de esta guía.

Miembros del Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología.

ANEXOS 1 a 14

Anexo 1. Prevalencia de artritis psoriásica (APs) en pacientes con psoriasis

Autores, año ^{ref}	País	N	Prevalencia (IC del 95%)	Criterio de APs
Christophers et al, 2010 ³⁷	Reino Unido, Italia, Francia, España, Alemania	1.560	8,1 (6,7-9,5)	Historia clínica
Al-Mutairi et al, 2010 ³²	Kuwait	1.790	20,9 (19,0-22,9)	Historia clínica
Miele et al, 2009 ¹⁴⁴	Italia	142	29,6 (21,7-37,4)	CASPAR
Ibrahim et al, 2009 ²⁵²	Reino Unido	93	13,8 (7,1-24,1)	CASPAR
Radtke et al, 2009 ²⁵³	Alemania	2.009	19,0 (17,4-20,0)	CASPAR
Reich et al, 2009 ²⁵⁴	Alemania	1.511	20,6 (18,6-22,7)	Moll y Wright
Wilson et al, 2009 ²⁵⁵	Estados Unidos	1.633	5,9 (4,8-7,2)	CASPAR
Ejaz et al, 2009 ³⁴	Pakistán	100	46,0 (35,7-56,3)	Moll y Wright
Wu et al, 2008 ²¹¹	Estados Unidos	1.127	2,0 (1,2-2,9)	Historia clínica
Jamshidi F, 2008 ²⁵⁶	Irán	320	9,1(5,8-12,4)	Moll y Wright
García-Díez et al, 2008 ¹⁷	España, Portugal	3.320	12,8 (11,6-13,9)	Historia clínica
Sommer et al, 2006 ²⁴⁷	Alemania	581	16,9 (13,8-19,9)	Historia clínica
Gisoni P, 2005 ²⁵⁷	Italia	936	7,6 (5,8-9,3)	ESSG
Herron et al, 2005 ²³⁰	Estados Unidos	557	26,2 (22,5-30,0)	Historia clínica
Pavlica et al, 2005 ²⁵⁸	Yugoslavia	1.976	9,3 (8,0-10,6)	EX, RX y análisis de sangre
Gelfand et al, 2005 ²⁵⁹	Estados Unidos	601	11,8 (9,1-14,5)	Historia clínica
Alenius et al, 2002 ³⁵	Suecia	202	48,0 (41,1-54,9)	PAQ + EX y RX
Ferrándiz et al, 2002 ³⁶	Spain	1.774	9,4 (8,0-10,8)	Historia clínica
Zachariae et al, 2002 ²⁶⁰	Países nórdicos	6.497	30,0 (28,9-31,1)	Historia clínica
Shbeeb et al, 2000 ²⁶¹	Estados Unidos	1.056	6,6 (5,0-8,2)	Artritis inflamatoria
Salvarani et al, 1995 ²⁶²	Italia	205	23,9 (18,0-29,7)	ESSG
			21,0 (15,4-26,6)	Moll y Wright
Barisic-Drusko et al, 1994 ²⁶³	Croacia	533	7,2 (5,1-9,5)	Moll y Wright
Falk y Vandbakk, 1993 ²⁶⁴	Laponia, Noruega	40	15,0 (3,9-26,1)	Cuestionario
Zanolli y Wikle, 1992 ²⁶⁵	Estados Unidos	459	17,0 (13,6-20,4)	Cuestionario
Biondi et al, 1989 ²⁶⁶	Italia	647	21,3 (18,2-24,5)	Moll y Wright
Stern, 1985 ²⁶⁷	Estados Unidos	1.285	20,7 (18,5-22,9)	Cuestionario

CASPAR: Classification criteria for Psoriatic Arthritis; ESSG: European Spondylarthropathy Study Group; EX: exploración física; IC: intervalo de confianza; PAQ: Psoriasis and Arthritis Questionnaire canadiense; RX: radiografía ósea.

Anexo 2. Riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con psoriasis

Autores, año ^{ref}	País	Población	Diseño	Variables de apareamiento	N (Ps)	N (sin Ps)	P (%)	Resultados (IC del 95%)	Variables de ajuste	Enfermedad
Wakkee et al, 2010 ²⁶⁸	Alemania	Pharmo Record Linkage System Database	CH	Edad y sexo	15.820	27.577		HR = 1,10 (0,99-1,23) HR = 1,05 (0,95-1,17)	Edad, sexo, tratamiento (HTA, DM, HLP), número de hospitalizaciones por causas no cardíacas	EIC
Metha et al, 2010 ²³²	Reino Unido	General Practice Research Database. Grave: con tratamiento sistémico	CH	Médico y fecha de observación	3.603 ^a	14.330		HR = 1,42 (1,14-1,76) HR = 1,57 (1,26-1,96) HR = 1,57 (1,26-1,96)	Edad y sexo Edad, sexo, DM, HTA, HLP, tabaco	Mortalidad
Xiao et al, 2009 ⁵²	China	Pacientes con psoriasis leve (sin tratamiento sistémico) y grave (con tratamiento sistémico) de historias clínicas de 5 hospitales. Controles aleatorios de uno de los centros	CC		1.619	1.521	6,00	OR = 2,11 (1,45-3,04) OR = 1,72 (1,29-2,30)	Edad y sexo Edad, sexo, obesidad, DM, HTA, HLP y tabaco Edad y sexo Edad, sexo, obesidad, DM, HTA, HLP y tabaco	IM
					1.473 ^a	1.521	8,01	OR = 2,32 (1,65-3,28) OR = 2,01 (1,45-2,79)		
Prodanovich et al, 2009 ²²⁹	Estados Unidos	Pacientes de un centro médico de veteranos	CC		3.236	2.500		OR = 2,18 (1,59-3,01) OR = 1,78 (1,51-2,11) OR = 1,70 (1,33-2,17) OR = 1,98 (1,38-2,82)	Edad, sexo, DM, HTA, HLP y tabaco	AT EIC ECRV EVP
Driessen RJB, 2009 ²⁶⁹	Países Bajos	Pacientes de dermatología	CC		107 ^a	396	3,7	OR = 1,59 (0,46-5,49) OR = 1,59 (0,46-5,49)		IM ECRV
Brauchli YB, 2009 ²⁷⁰	Reino Unido	General Practice Research Database	CH		31.568	32.071		RTI = 1,07 (0,89-1,29) RTI = 0,92 (0,77-1,09) RTI = 0,98 (0,81-1,19)		IM Ice AIT
Gelfand et al, 2009 ⁵⁵	Reino Unido	General Practice Research Database. Leve: sin tratamiento sistémico. Grave: con tratamiento sistémico	CH	Médico y fecha de observación	12.9143	496.666		HR = 0,91 (0,86-0,95) HR = 1,07 (1,02-1,12) HR = 1,06 (1,01-1,11)	Edad y sexo Edad, sexo, DM, HTA, HLP, tabaco, antecedentes de AIT e ICe Edad y sexo Edad, sexo, DM, HTA, HLP, tabaco, antecedentes de AIT e ICe	ICe
					3.603 ^a	14.330		HR = 1,38 (1,05-1,80) HR = 1,44 (1,10-1,88) HR = 1,43 (1,10-1,87)		
Kaye et al, 2008 ⁵³	Reino Unido	General Practice Research Database	CH	Edad, sexo, fecha de inicio de seguimiento	44.164	219.784		HR = 1,21 (1,10-1,42) HR = 1,20 (1,12-1,29) HR = 1,28 (1,10-1,48) HR = 1,29 (1,13-1,47) HR = 1,12 (1,00-1,25)		IM Angina AT EVP ICe
Kimball et al, 2008 ⁵⁰	Estados Unidos	IMS Health Integrated Claims Database	CC	Edad, sexo, región y duración de CSM	25.556	101.507	7,8 0,9 2,7 1,2 3,1	OR = 1,18 (1,12-1,25) OR = 1,07 (0,92-1,23) OR = 1,25 (1,15-1,37) OR = 1,33 (1,16-1,51) OR = 1,18 (1,09-1,28)		EIC IM EVF AT ECRV EIC IM EVF AT ECRV
		MarketScan Commercial Claims and Encounters Database	CC	Edad, sexo, región y duración de CSM	20.614	82.456	4,6 1,6 4,9 2,4 6,5	OR = 1,19 (1,11-1,29) OR = 1,22 (1,08-1,39) OR = 1,26 (1,17-1,35) OR = 1,27 (1,15-1,41) OR = 1,13 (1,06-1,20)		

Shapiro et al, 2007 ²⁷¹	Israel	Maccabi Healthcare Services database	CC		46.095	1.579.037	OR = 1,28 (1,04-1,59)	Edad	AT
Ludwig et al, 2007 ⁶	Alemania	Pacientes con psoriasis en placa diagnosticada hace más de 10 años. Controles: base de datos del Departamento de Radiología	CC	Edad, sexo, factores de riesgo CV (tabaco, DM, HTA, IMC, HLP, PCR)	32	32	59,4	OR = 3,74 (1,31-10,62)	Calcificación de las arterias coronarias
Sommer et al, 2006 ²⁴⁷	Alemania	Pacientes hospitalizados. Controles: pacientes tratados quirúrgicamente de melanoma	CC		581	1.044	5,5	OR = 1,77 (1,07-2,93)	Edad y sexo Enfermedad coronaria cardíaca
Gelfand et al, 2006 ⁵⁴	Reino Unido	General Practice Research Database. Leve: sin tratamiento sistémico. Grave: con tratamiento sistémico	CH	Médico y fecha de observación	127.139	556.995		HR = 1,11 (1,07-1,17) HR = 1,54 (1,24-1,91) ^b	Edad, DM, historia de IM, HPL, HTA, sexo y tabaco IM
Pearce et al, 2005 ⁵¹	Estados Unidos	Pacientes de una clínica dermatológica	T		753		14,3	O/E ^c = 1,27	Enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria, cardiomiopatía, etc.)
Mallbris et al, 2004 ²⁷²	Suecia	Inpatient cohort: Swedish Inpatient Registry Outpatient cohort: Swedish Psoriasis Association	CH		8.991	19.757		RME = 1,52 (1,44-1,60) RME = 0,94 (0,89-0,99)	Edad y sexo Mortalidad

AIT: accidente isquémico transitorio; AT: arteriosclerosis; CC: casos y controles; CH: cohorte; CSM: cobertura del seguro médico; DM: diabetes mellitus; ECRV: enfermedad cerebrovascular; EIC: enfermedad isquémica cardíaca; EVP: enfermedad vascular periférica; HPL: hiperlipemia; HR: *hazard ratio*; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; ICe: infarto cerebral; IM: infarto de miocardio; IMC: índice de masa corporal; OR: *odds ratio*; P: prevalencia; PCR: proteína C reactiva; Ps: psoriasis; RME: razón de mortalidad estandarizada; RP: razón de prevalencias; RTI: razón de tasas de incidencia; T: transversal.

^aPsoriasis grave.

^bValores no directamente interpretables, hay un término de interacción (edad × psoriasis).

^cObservados/esperados según el National Health Interview Survey.

Anexo 3. Riesgo de sobrepeso y obesidad en pacientes con psoriasis

Autores, año ^{ref}	País	Población	Diseño	VARIABLES de apareamiento	N (Ps)	N (sin Ps)	P (%)	Resultados (IC del 95%)	VARIABLES de ajuste	Criterio
Metha et al, 2010 ²³²	Reino Unido	General Practice Research Database. Grave: con tratamiento sistémico	CH	Médico y fecha de observación	3.603 ^b	14.330	35,4 22,5	OR = 1,29 (1,17-1,43) OR = 1,78 (1,58-2,00)		IMC 25-29,9 IMC ≥ 30
Al-Mutairi et al, 2010 ³²	Kuwait	Pacientes de dermatología de 2 hospitales. Controles: pacientes de los hospitales	CC	Edad, sexo, área de residencia	1.661 ^a 129 ^b	1.835 1.835	32,5 41,0	OR = 2,36 (1,93-2,87) OR = 3,42 (2,30-5,10)		
Augustin et al, 2010 ²⁷³	Alemania	Organización de seguros de salud	T		33.981	1.310.090	17,8	RP = 1,72 (1,68-1,76)		
Augustin et al, 2010 ²⁷⁴	Alemania	Organización de seguros de salud. Ps juvenil	T		2.549	33.1758	8,4	RP = 1,7 (1,49-1,93)		
Bardazzi et al, 2010 ²⁷⁵	Italia	Pacientes de dermatología con psoriasis grave (tratados con biológicos)	T		33 ^b		40,0 42,0			IMC 25-29 IMC ≥ 30
Huang et al, 2010 ²⁷⁶	Taiwán	Pacientes con psoriasis crónica de un hospital	T		399 ^b			OR = 2,70 (1,42-5,11)	Edad, sexo, tabaco y duración de la enfermedad	IMC > 30
Miele et al, 2009 ¹⁴⁴	Italia	Pacientes de dermatología de un hospital	CH		142		21,8			IMC ≥ 30
Wolk et al, 2009 ²⁴⁹	Suecia	Casos: pacientes del área de Estocolmo con menos de 12 meses de aparición de enfermedad. Controles: Swedish Population Registry	CC	Edad, sexo, código postal	369	369	37 15	OR = 1,6 (1,0-2,4) OR = 2,0 (1,1-3,6)	Edad, sexo, código postal, ganancia de peso, alcohol, tabaco	IMC 25-29,9 IMC ≥ 30
Xiao et al, 2009 ⁵²	China	Pacientes con psoriasis leve (sin tratamiento sistémico) y grave (con tratamiento sistémico) de historias clínicas de 5 hospitales. Controles aleatorios de uno de los centros	CC		1.619 ^a 1.473 ^b	1.521 1.521	14,02 20,10	OR = 1,41 (1,08-1,85) OR = 1,51 (1,15-1,98)	Edad y sexo	IMC > 30
Driessen et al, 2009 ²⁶⁹	Países Bajos	Pacientes de dermatología	CC		107 ^b	396		OR = 5,49 (3,09-9,74)		
Kaye et al, 2008 ⁵³	Reino Unido	General Practice Research Database	CH	Edad, sexo, fecha de Ps	44.164	219.784		HR = 1,18 (1,14-1,23)		
Cohen et al, 2008 ²⁷⁷	Israel	Clalit Health Services Database	CC		16.850	48.677	8,4	OR = 2,4 (2,3-2,6) OR = 1,7 (1,5-1,9)	Edad, sexo y tabaco	
Naldi et al, 2008 ²⁷⁸	Italia	Pacientes de dermatología de 20 hospitales	CC	Edad	560	690	12,9 28,0	OR = 1,7 (1,1-2,6) OR = 1,6 (1,1-2,2)	Edad, sexo, tabaco, alcohol, estado civil	IMC ≥ 30 IMC 26-29
Huerta et al, 2007 ²⁴⁸	Reino Unido	General Practice Research Database	CC	Edad, sexo, fecha	3.994	10.000	22,33 11,32	OR = 1,11 (1,0-1,24) OR = 1,33 (1,16-1,52)	Edad, sexo, año, tabaco, visitas al GP	IMC 25-29 IMC ≥ 30

Cohen et al, 2007 ²⁷⁹	Israel	Clalit Health Services Database. Controles: pacientes sometidos a hernioplastia o apendicectomía	CC		340	6.643	29,4	OR = 1,4 (1,1-1,7) OR = 1,3 (1,0-1,7)	Edad y sexo	
Gisondi et al, 2007 ²⁸⁰	Italia	Pacientes de dermatología de 3 hospitales	CC		338	334		OR = 1,19 (0,91-1,55)		IMC > 30
Setty et al, 2007 ²⁸¹	Estados Unidos	Mujeres de 15 estados de Estados Unidos	CH		892	78.626		HR = 1,4 (1,13-1,73) HR = 1,48 (1,15-1,91) HR = 2,69 (2,12-3,40)	Edad, tabaco, alcohol Edad, tabaco, alcohol Edad, tabaco, alcohol	IMC 25-29,9 IMC 30-34,9 IMC ≥ 35
Gelfand et al, 2006 ⁵⁴	Reino Unido	General Practice Research Database. Leve: sin tratamiento sistémico. Grave: con tratamiento sistémico	CH	Médico y fecha de observación	129.143 ^a 3.603 ^b	496.666 14.330	33,8 16,6 35,4 22,5	OR = 1,16 (1,13-1,18) OR = 1,10 (1,08-1,12) OR = 1,13 (1,04-1,24) OR = 1,51 (1,36-1,68)		IMC 25-29 IMC >30 IMC 25-29 IMC >30
Neimann et al, 2006 ²⁸²	Reino Unido	General Practice Research Database	CC	Médico y fecha de observación	127.706 ^a 3.854 ^b 127.706 ^a 3.854 ^b	465.252 14.065 465.252 14.065	15,75 20,66 34,98 37,68	OR = 1,29 (1,26,32) OR = 1,27 (1,24-1,31) OR = 1,84 (1,60-2,11) OR = 1,79 (1,55-2,05) OR = 1,12 (1,10-1,14) OR = 1,12 (1,10-1,14) OR = 1,28 (1,15-1,43) OR = 1,27 (1,14-1,42)	Edad, sexo, personas-año Edad, sexo, personas-año, HTA, HLP, tabaco Edad, sexo, personas-año Edad, sexo, personas-año, HTA, HLP, tabaco Edad, sexo, personas-año Edad, sexo, personas-año, HTA, HLP, tabaco Edad, sexo, personas-año Edad, sexo, personas-año, HTA, HLP, tabaco	IMC > 30 IMC > 30 IMC 25-30 IMC 25-30
McGowan et al, 2005 ²⁸³	Estados Unidos	2000 MEPS 1992-2000 MCBS	T T		69 331	15.872 44.708	27,8 37,0 20,8 6,9	OR = 1,21 (0,69-2,09) OR = 1,18 (0,71-1,96) OR = 1,26 (0,96-1,66) OR = 1,16 (0,92-1,46)		IMC > 30 IMC 25,0-29,9 IMC > 30 IMC 25,0-29,9
Herron et al, 2005 ²³⁰	Estados Unidos	Pacientes del Servicio de dermatología de un hospital. Comparados con datos poblacionales	T		557	4.080	34,5	OR = 2,39 (1,98-2,90)	Edad, sexo	IMC > 30
Naldi et al, 2005 ³	Italia	Pacientes de dermatología de 20 hospitales	CC	Edad	560	690	12,9 28,0	OR = 1,9 (1,2-2,8) OR = 1,6 (1,1-2,1)	Edad, sexo, tabaco, alcohol, educación, estado civil, hospitalización	IMC ≥ 30 IMC 26-29
Marino et al, 2004 ²⁸⁴	Italia	Pacientes de consulta externa de dermatología de la Universidad de Roma	T		406		35,7 16,5			IMC > 25-29 IMC ≥ 30

CC: casos y controles; CH: cohorte; DM: diabetes mellitus; HPL: hipertipemia; HR: *hazard ratio*; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; OR: *odds ratio*; P: prevalencia; p-a: personas-año; Ps: psoriasis; RP: razón de prevalencias; T: transversal.

^aPsoriasis leve-moderada (sin tratamiento sistémico).

^bPsoriasis grave (con tratamiento sistémico).

Anexo 4. Riesgo de diabetes mellitus en pacientes con psoriasis

Autores, año ^{ref}	País	Población	Diseño	Variables de apareamiento	N (Ps)	N (sin Ps)	P (%)	Resultados (IC del 95%)	Variables de ajuste	Criterio
Metha et al, 2010 ²³²	Reino Unido	General Practice Research Database. Grave: con tratamiento sistémico	CH	Médico y fecha de observación	3.60 ^b	1.433	7,5	OR = 1,49 (1,29-1,73)		Código
Al-Mutairi et al, 2010 ³²	Kuwait	Pacientes de dermatología de 2 hospitales. Controles: pacientes de los hospitales	CC	Edad, sexo, área de residencia	1.661 129 ^b	1.835 1.835	37,4 41,9	OR = 3,14 (2,68-3,68) OR = 3,77 (2,60-5,47)		DM II
Augustin et al, 2010 ²⁷³	Alemania	Organización de seguros de salud	T		33.981	131.0090	12,12	RP = 2,02 (1,96-2,08)		Código
Augustin et al, 2010 ²⁷⁴	Alemania	Organización de seguros de salud. Psoriasis juvenil	T	CH	2.549	33.1758	0,86	RP = 2,01 (1,32-3,04)		Código
Miele et al, 2009 ¹⁴⁴	Italia	Pacientes de dermatología de un hospital			142		19,7			DM II
Qureshi et al, 2009 ⁸³	Estados Unidos	Enfermeras (Nurses' Health Study)	CH		1.813	76.248		HR = 2,08 (1,60-2,69) HR = 1,63 (1,25-2,12)	Edad Edad, tabaco, IMC, alcohol y actividad física	Declarado
Xiao et al, 2009 ⁵²	China	Pacientes con psoriasis de 5 hospitales. Controles aleatorios de uno de los centros	CC		1.619 ^a 1.473 ^b	1.521 1.521	10,01 16,97	OR = 1,45 (1,11-1,91) OR = 1,69 (1,32-2,17)	Edad y sexo Edad y sexo	Historia clínica
Prodanovich et al, 2009 ²²⁹	Estados Unidos	Pacientes de un centro médico de veteranos	CC		3.236	2.500	27,3	OR = 3,79 (3,24-4,44)		Código
Driessen et al, 2009 ²⁶⁹	Países Bajos	Pacientes de dermatología	CC		107 ^b	396	13,1	OR = 1,91 (0,91-4,04)		Casos: código. Controles: declarado
Brauchli et al, 2008 ²⁸⁵	Reino Unido	General Practice Research Database	CH		32.593	32.856		RTI = 1,36 (1,20-1,53)		Código
Gerdes et al, 2008 ²⁸⁶	Alemania	Pacientes hospitalizados. Controles: Encuesta Nacional de Salud	CC		1.131 ^b	7.099	9,2	OR = 2,70 (1,97-3,68) OR = 2,27 (1,64-3,13)	Edad y sexo	DM II
Kaye et al, 2008 ⁵³	Reino Unido	General Practice Research Database	CH	Edad, sexo, fecha de inicio de seguimiento	44.164	219.784		HR = 1,33 (1,25-1,42)		Código
Kimball et al, 2008 ⁵⁰	Estados Unidos	IMS Health Integrated Claims Database	CC	Edad, sexo, región y duración de CSM	25.556	101.507	10,2	OR = 1,27 (1,21-1,33)		Código
		MarketScan Commercial Claims and Encounters Database	CC	Edad, sexo, región y duración de CSM	20.614	82.456	13,3	OR = 1,20 (1,14-1,25)		Código
Wu et al, 2008 ²¹¹	Estados Unidos	National Health and Wellness Survey	CC	Edad, sexo, región y raza	1.127	1.127		OR = 1,42 (1,10-1,84)		Declarado
Cohen et al, 2008 ²⁸⁷	Israel	Clalit Health Services Database	C		16.851	74.987	13,8	OR = 2,83 (2,68-2,99) OR = 1,58 (1,49-1,68) OR = 1,23 (1,10-1,37) ^c	Edad y sexo Edad, sexo y obesidad	Código

Cohen et al, 2008 ²⁷⁷	Israel	Clalit Health Services Database	CC		16.850	48.677	13,8	OR = 2,0 (1,9-2,1) OR = 1,2 (1,0-1,3)	Edad, sexo y tabaco	Código
Naldi et al, 2008 ²⁷⁸	Italia	Pacientes de dermatología de 20 hospitales	CC	Edad	560	690	3,8	OR = 1,1 (0,6-2,0)	Edad y sexo	Declarado
Huerta et al, 2007 ²⁴⁸	Reino Unido	General Practice Research Database	CC	Edad, sexo, fecha	3.994	10.000	2,35	OR = 0,96 (0,75-1,22) OR = 0,74 (0,58-0,95)	Edad, sexo, año, tabaco, visitas al médico de AP e IMC	Código
Cohen et al, 2007 ²⁷⁹	Israel	Clalit Health Services Database. Controles: hernioplastia o apendicectomía	CC		340	6.643	27,9	OR = 1,6 (1,2-2,0)	Edad y sexo	Código
Gisondi et al, 2007 ²⁸⁰	Italia	Pacientes de dermatología de 3 hospitales	CC		338	334	19,2	OR = 0,90 (0,62-1,31)		Glucemia plasmática en ayunas > 6,1 mmol/l
Shapiro et al, 2007 ²⁷¹	Israel	Maccabi Healthcare Services database	CC		46.095	1.579.037		OR = 1,27 (1,10-1,48)	Edad	Código
Gelfand et al, 2006 ⁵⁴	Reino Unido	General Practice Research Database	CC	Médico y fecha de observación	129.143 ^a 3.603 ^b	496.666 14.330	4,5 7,5	OR = 1,01 (0,98-0,95) OR = 1,49 (1,29-1,73)		Código
Sommer et al, 2006 ²⁴⁷	Alemania	Pacientes hospitalizados. Controles: melanoma localizado en estadio I	CC		581	1.044	11,7	OR = 2,48 (1,70-3,61)	Edad y sexo	DM II
Neimann et al, 2006 ²⁸²	Reino Unido	General Practice Research Database	CC	Médico y fecha de observación	127.706 ^a 3.854 ^b	465.252 14.065	7,1 4,4	OR = 1,27 (1,23-1,31) OR = 1,13 (1,08-1,18) OR = 1,86 (1,58-2,19) OR = 1,62 (1,30-2,01)	Edad, sexo, p-a Edad, sexo, p-a, HTA, HLP, tabaco e IMC Edad, sexo, p-a Edad, sexo, p-a, HTA, HLP, tabaco e IMC	Código
Pearce et al, 2005 ⁵¹	Estados Unidos	Pacientes de una clínica dermatológica	T		753		14,3	O/E ^d = 2,35		DM I y II

CC: casos y controles; CH: cohorte; CSM: cobertura del seguro médico; DM: diabetes mellitus; HPL: hiperlipemia; HR: *hazard ratio*; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; P: prevalencia; p-a: personas-año; Ps: psoriasis; RP: razón de prevalencias; RTI: razón de tasas de incidencia; T: transversal.

^aPsoriasis leve.

^bPsoriasis grave.

^cN = 9.228.

^dObservados/esperados según National Health Interview Survey.

Anexo 5. Riesgo de hipertensión arterial (HTA) en pacientes con psoriasis

Autores, año ^{ref}	País	Población	Diseño	Variables de apareamiento	N (Ps)	N (sin Ps)	P (%)	Resultados (IC del 95%)	Variables de ajuste	Criterio
Metha et al, 2010 ²³²	Reino Unido	General Practice Research Database. Grave: con tratamiento sistémico	CH	Médico y fecha de observación	3.603 ^a	14.330	23,8	OR = 1,16 (1,06-1,26)		
Al-Mutairi et al, 2010 ³²	Kuwait	Pacientes de dermatología de 2 hospitales. Controles: pacientes de los hospitales	CC	Edad, sexo, área de residencia	1.661 ^a 129 ^b	1.835 1.835	32 40,3	OR = 3,6 (3,02-4,298) OR = 5,17 (3,53-7,55)		
Augustin et al, 2010 ²⁷³	Alemania	Organización de seguros de salud	T		33.981	1.310.090	35,6	RP = 1,73 (1,71-1,76)		
Augustin et al, 2010 ²⁷⁴	Alemania	Organización de seguros de salud. Psoriasis juvenil	T		2.549	331.758	1,65	RP = 1,89 (1,47-2,67)		
Cohen et al, 2010 ²⁸⁸	Israel	Base de datos de compañía sanitaria	CC	Edad y sexo	12.502	24.285	38,8	OR = 1,37 (1,29-1,46)	Edad, sexo, tabaco, obesidad, DM, AINE, Cox-2	
Miele et al, 2009 ¹⁴⁴	Italia	Pacientes de dermatología de un hospital	CH		142		38,0			PA ≥ 130/85
Xiao et al, 2009 ⁵²	China	Pacientes con psoriasis de 5 hospitales. Controles aleatorios de uno de los centros	CC		1.619 ^a 1.473 ^b	1.521 1.521	15,1 19,0	OR = 1,39 (1,04-1,85) OR = 1,41 (1,06-1,88)	Edad y sexo	
Prodanovich et al, 2009 ²²⁹	Estados Unidos	Pacientes de un centro médico de veteranos	CC		3.236	2.500	60,1	OR = 5,57 (4,94-6,28)		
Qureshi et al, 2009 ⁸³	Estados Unidos	Enfermeras (Nurses' Health Study)	CH		1.813	76.248	21,3	HR = 1,32 (1,19-1,45) HR = 1,17 (1,06-1,30)	Edad, tabaco, IMC, alcohol y actividad física	PA ≥ 140/90
Driessen et al, 2009 ²⁶⁹	Países Bajos	Pacientes de dermatología	CC		107 ^b	396		OR = 1,93 (1,16-3,23)		
Gerdes et al, 2008 ²⁸⁶	Alemania	Pacientes hospitalizados ^b . Controles: Encuesta Nacional de Salud	CC		1.131	7.099	25,3	OR = 2,10 (1,81-2,44) OR = 1,93 (1,63-2,28)	Edad y sexo	
Kaye et al, 2008 ⁵³	Reino Unido	General Practice Research Database	CH	Edad, sexo, fecha de DM	44.164	219.784		HR = 1,09 (1,05-1,14)		
Kimball et al, 2008 ⁵⁰	Estados Unidos	IMS Health Integrated Claims Database	CC	Edad, sexo, región y duración de CSM	25.556	101.507	29,3	OR = 1,18 (1,14-1,22)		
		MarketScan Commercial Claims and Encounters Database	CC	Edad, sexo, región y duración de CSM	20.614	82.456	35,5	OR = 1,14 (1,10-1,17)		
Wu et al, 2008 ²¹¹	Estados Unidos	National Health and Wellness Survey	CC	Edad, sexo, región y raza	1.127	1.127		OR = 1,49 (1,23-1,80)		
Cohen et al, 2008 ²⁷⁷	Israel	Clalit Health Services Database	CC		16.850	48.677	27,5	OR = 2,2 (2,2-2,3) OR = 1,3 (1,2-1,5)	Edad, sexo y tabaco	
Naldi et al, 2008 ²⁷⁸	Italia	Pacientes de dermatología de 20 hospitales	CC	Edad	560	690	8,9	OR = 0,8 (0,5-1,37)	Edad y sexo	

Cohen et al, 2007 ²⁷⁹	Israel	Clalit Health Services Database. Controles: pacientes sometidos a hernioplastia o apendicectomía	CC		340	6.643	44,4	OR = 1,4 (1,1-1,7) OR = 1,3 (1,0-1,7)	Edad y sexo
Gisondi et al, 2007 ²⁸⁰	Italia	Pacientes de dermatología de 3 hospitales	CC		338	334	40,8	OR = 1,06 (0,8-1,5)	PA ≥ 135/85
Gelfand et al, 2006 ⁵⁴	Reino Unido	General Practice Research Database. Leve: sin tratamiento sistémico Grave: con tratamiento sistémico	CH	Médico y fecha de observación	129.143 ^a 3.603 ^b	496.666 14.330	17,7 23,8	OR = 0,99 (0,98-1,01) OR = 1,16 (1,06-1,26)	
Sommer et al, 2006 ²⁴⁷	Alemania	Pacientes hospitalizados. Controles: pacientes tratados quirúrgicamente de melanoma localizado en estadio I	CC		581	1.044	21,9	OR = 3,27 (2,41-4,43)	Edad y sexo
Neimann et al, 2006 ²⁸²	Reino Unido	General Practice Research Database. Leve: sin tratamiento sistémico. Grave: con tratamiento sistémico	CC	Médico y fecha de observación	127.06 ^a 3.854 ^b	465.252 14.065	14,66 19,95	OR = 1,16 (1,14-1,18) OR = 1,03 (1,01-1,06) OR = 1,25 (1,13-1,39) OR = 1,00 (0,87-1,14)	Edad, sexo, p-a Edad, sexo, p-a, HTA, HLP, tabaco e IMC Edad, sexo, p-a Edad, sexo, p-a, HTA, HLP, tabaco e IMC
Pearce et al, 2005 ⁵¹	Estados Unidos	Pacientes de una clínica dermatológica	T		753			O/E ^c = 1,41	

CC: casos y controles; CH: cohorte; CSM: cobertura del seguro médico; DM: diabetes mellitus; HPL: hiperlipemia; HR: *hazard ratio*; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; P: prevalencia; PA: presión arterial; p-a: personas-año; Ps: psoriasis; RP: razón de prevalencias; T: transversal.

^aPsoriasis leve.

^bPsoriasis grave.

^cObservados/esperados según National Health Interview Survey.

Anexo 6. Riesgo de dislipemia en pacientes con psoriasis

Autores, año ^{ref}	País	Población	Diseño	VARIABLES de apareamiento	N (Ps)	N (sin Ps)	P (%)	Resultados (IC del 95%)	VARIABLES de ajuste	Criterio
Metha et al, 2010 ²³²	Reino Unido	General Practice Research Database	CH	Médico y fecha de observación	3.603 ^b	14.330	6,9	OR = 1,19 (1,03-1,38)		
Al-Mutairi et al, 2010 ³²	Kuwait	Pacientes de dermatología de 2 hospitales. Controles: pacientes de los hospitales	CC	Edad, sexo, área de residencia.	1.661 ^a 129 ^b	1.835 1.835	14,1 22,5	OR = 3,38 (2,63-4,34) OR = 5,55 (3,49-8,83)		
Augustin et al, 2010 ²⁷³	Alemania	Organización de seguros de salud	T		33.981	1.310.090	29,9	RP = 1,75 (1,72-1,78)		
Augustin et al, 2010 ²⁷⁴	Alemania	Organización de seguros de salud (niños)	T		2.549	331.758	2,1	RP = 2,15 (1,65-2,8)		
Miele et al, 2009 ¹⁴⁴	Italia	Pacientes de dermatología de un hospital	CH		142		45,0			
Xiao J, 2009 ⁵²	China	Pacientes con psoriasis de historias clínicas de 5 hospitales chinos. Controles aleatorios de uno de los centros	CC		1.619 ^a 1.473 ^b	1.521 1.521	23,9 29,9	OR = 1,37 (1,06-1,78) OR = 1,43 (1,11-1,84)		
Prodanovich et al, 2009 ²²⁹	Estados Unidos	Pacientes de un centro médico de veteranos	CC		3.236	2.500	31,6	OR = 4,35 (3,73-5,06)		
Driessen et al, 2009 ²⁶⁹	Países Bajos	Pacientes de dermatología	CC		107 ^b	396	20,6	OR = 1,17 (0,66-2,09)		
Gerdes et al, 2008 ²⁸⁶	Alemania	Pacientes hospitalizados ^b . Controles: Encuesta Nacional de Salud	CC		1.131	7.099	7,7	OR = 1,86 (1,46-2,39) OR = 1,55 (1,20-2,00)	Edad y sexo	
Kaye et al, 2008 ⁵³	Reino Unido	General Practice Research Database	CH	Edad, sexo, fecha de psoriasis	44.164	219.784		HR = 1,17 (1,11-1,23)		
Kimball et al, 2008 ⁵⁰	Estados Unidos	IMS Health Integrated Claims Database	CC	Edad, sexo, región y duración de CSM		25.556	101.507	31,6	OR = 1,26 (1,22-1,30)	
		MarketScan Commercial Claims and Encounters Database	CC	Edad, sexo, región y duración de CSM		20.614	82.456	31,2	OR = 1,19 (1,15-1,22)	
Wu et al, 2008 ²¹¹	Estados Unidos	National Health and Wellness Survey	CC	Edad, sexo, región y raza	1.127	1.127		OR = 1,35(1,11-1,63)		
Cohen et al, 2008 ²⁷⁷	Israel	Clalit Health Services Database	CC		16.850	48.677		OR = 1,0 (1,0-1,3) OR = 0,9 (08-1,0)	Edad, sexo y tabaco Edad, sexo y tabaco	TG elevados cHDL disminuida
Naldi et al, 2008 ²⁷⁸	Italia	Pacientes de dermatología de 20 hospitales	CC	Edad	560	690	6,4	OR = 1,1 (0,7-1,70)	Edad y sexo	
Cohen et al, 2007 ²⁷⁹	Israel	Clalit Health Services Database. Controles: hernioplastia o apendicectomía	CC		340	6.643	50,9	OR = 1,3 (1,1-1,6) OR = 1,2 (1,0-1,6)	Edad y sexo	

Gisondi et al, 2007 ²⁸⁰	Italia	Pacientes de dermatología de 3 hospitales	CC		338	334	37,8	OR = 2,0 (1,4-2,8) OR = 0,8 (0,5-1,2)		TG > 1,7 mmol/l cHDL < 1(V); cHDL < 1,3 (M) mmol/l
Sommer et al, 2006 ²⁴⁷	Alemania	Pacientes hospitalizados. Controles: melanoma localizado en estadio I	CC		581	1.044	5,2	OR = 2,09 (1,23-3,54)	Edad y sexo	
Neimann et al, 2006 ²⁸²	Reino Unido	General Practice Research Database	CC	Médico y fecha de observación	127.706 ^a 3.854 ^b	465.252 14.065	4,7 6,0	OR = 1,28 (1,24-1,33) OR = 1,16 (1,12-1,21) OR = 1,31 (1,11-1,56) OR = 1,04 (0,84-1,28)	Edad, sexo, p-a Edad, sexo, p-a, HTA, HLP, tabaco e IMC Edad, sexo, p-a Edad, sexo, p-a, HTA, HLP, tabaco e IMC	
Gelfand et al, 2006 ⁵⁴	Reino Unido	General Practice Research Database	CH	Médico y fecha de observación	129.143 ^a 3.603 ^b	496.666 14.330	5,2 6,9	OR = 1,15 (1,12-1,18) OR = 1,19 (1,03-1,39)		

CC: casos y controles; CH: cohorte; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; CSM: cobertura del seguro médico; HPL: hiperlipemia; HR: *hazard ratio*; HTA: hipertensión; IC: intervalo de confianza; M: mujeres; OR: *odds ratio*; P: prevalencia; p-a: personas-año; Ps: psoriasis; RP: razón de prevalencias; T: transversal; TG: triglicéridos; V: varones.

^aPsoriasis leve.

^bPsoriasis grave.

Apéndice del Anexo 6. Estudios de asociación entre dislipemias y psoriasis sin resultados de prevalencia o de riesgo (muestran las variables dependientes como variables continuas)

Autores, añoref	País	Diseño	Psoriasis (N)	Sin psoriasis (N)	Asociación con psoriasis
Bajaj et al, 2009 ²⁸⁹	Pakistán	CC	79	79	En CT, TG y LDL
Akhyani et al, 2007 ²⁹⁰	Irán	CC	50	50	En TG y cLDL
Tekin et al, 2007 ²⁹¹	Turquía	CC	84	40	En todos los parámetros del perfil lipídico
Farshchian et al, 2006 ²⁹²	Irán	CC	30	30	No
Reynoso et al, 2003 ²⁹³	México	CC	50	50	En cHDL
Piskin et al, 2003 ²⁹⁴	Turquía	CC	100	100	En CT y cLDL
Vanizor et al, 2003 ¹²⁶	Turquía	CC	35	35	En todos los parámetros del perfil lipídico

CC: casos y controles; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

Anexo 7. Riesgo de síndrome metabólico en pacientes con psoriasis

Autores, año ^{ref}	País	Población	Diseño	Variables de apareamiento	N (Ps)	N (sin Ps)	P (%)	Resultados (IC del 95%)	Variables de ajuste	Criterio
Al-Mutairi et al, 2010 ³²	Kuwait	Pacientes de dermatología de 2 hospitales. Controles: pacientes de los hospitales	CC	Edad, sexo, área de residencia	1.661 ^a 129 ^b	1.835 1.835	16,0 26,3	OR = 4,9 (3,2-7,6)	OR = 2,6 (2,09-3,28)	NCEP (ATP III)
Augustin et al, 2010 ²⁷³	Alemania	Organización de seguros de salud	T		33.981	1.310.090	0,18	RP = 2,9 (2,21-3,71)	HTA + Ob + DLP +DM CIE-10	
Raydchauri et al, 2010 ²⁹⁵	Estados Unidos	Pacientes de dermatología, y datos poblacionales del NHANES III	T		105		58,1	RP = 1,65		
Miele et al, 2009 ¹⁴⁴	Italia	Pacientes de dermatología de un hospital	CH		142		48,5			NCEP (ATP III)
Gisondi et al, 2009 ¹⁴³	Italia	Pacientes de dermatología de un hospital. Controles: personal sano del hospital	CC	Edad, sexo e IMC	130	260	28	OR = 1,08 (0,67-1,73)		NCEP (ATP III)
Arias et al, 2009 ²⁹⁶	España	Pacientes con psoriasis grave (PASI > 10 y BSA > 10%) de un Servicio de Dermatología	CC	Edad y sexo	50	50	44,2	OR = 4,12 (1,6-10,5)		NCEP (ATP III)
Cohen et al, 2008 ²⁷⁷	Israel	Clalit Health Services Database	CC		16.850	48.677	8,4	OR = 1,3 (1,1-1,4)	Edad, sexo y tabaco	Obesidad + 2 de (HiperTG, hipo cHDL, HTA, DM)
Gisondi et al, 2007 ²⁸⁰	Italia	Pacientes de dermatología de 3 hospitales	CC		338	334	30,1	OR = 1,65 (1,16-2,35)	Edad y sexo	NCEP (ATP III)
Sommer et al, 2006 ²⁴⁷	Alemania	Pacientes hospitalizados. Controles: pacientes intervenidos de melanoma en estadio I	CC		581	1.044	4,3	OR = 5,92 (2,78-12,8)	Edad y sexo	WHO

BSA: Body Surface Area; CC: casos y controles; CH: cohorte; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; DM: diabetes mellitus; HPL: hiperlipemia; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; P: prevalencia; PASI: Psoriasis Area and Severity. Index; Ps: psoriasis; RP: razón de prevalencias; T: transversal.

^aPsoriasis leve-moderada.

^bPsoriasis grave.

Anexo 8. Riesgo de hígado graso no alcohólico (HGNA) en pacientes con psoriasis

Autores, año ^{ref}	País	Población	Diseño	Variables de apareamiento	N (Ps)	N (sin Ps)	P (%)	Resultados (IC del 95%)	Criterio
Gisondi et al, 2009 ¹⁴³	Italia	Pacientes de dermatología de un hospital. Controles: personal del hospital aparentemente sanos	CC	Edad, sexo e IMC	130	260	47	OR = 2,26 (1,46-3,51)	HGNA diagnosticado por ultrasonidos después de excluir otras causas secundarias de enfermedad hepática crónica
Miele et al, 2009 ¹⁴⁴	Italia	Pacientes de dermatología de un hospital	T		142		59,2		Basado en historial, test de laboratorio y ultrasonidos

CC: casos y controles; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; OR: *odds ratio*; P: prevalencia; Ps: psoriasis; T: transversal.

Anexo 9. Riesgo de colitis ulcerosa en pacientes con psoriasis

Autores, año ^{ref}	País	Población	Diseño	Variables de apareamiento	N (Ps)	N (sin Ps)	P (%)	Resultados (IC del 95%)	Variables de ajuste
Augustin et al, 2010 ²⁷³	Alemania	Organización de seguros de salud	T		33.981	1.310.090	1,09	RP = 1,91 (1,72-2,11)	
Augustin et al, 2010 ²⁷⁴	Alemania	Organización de seguros de salud. Ps juvenil	T		2.549	331.758	0,12	RP = 1,13 (0,38-3,33)	
Cohen et al, 2009 ²⁹⁷	Israel	Clalit Health Services Database	CC	Edad y sexo	12.502	24.285	0,48	OR = 1,64 (1,15-2,33)	Edad, sexo, estatus socioeconómico
Makredes et al, 2009 ²⁹⁸	Estados Unidos	IMS Health Integrated Claims Database	CC	Edad, sexo, región y duración de CSM	22.490 ^a 3.066 ^b	89.960 12.264		RP = 1,3 (1,1-1,6) RP = 2,0 (1,3-3,1)	

CC: casos y controles; CSM: cobertura del seguro médico; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; P: prevalencia; Ps: psoriasis; RP: razón de prevalencias; T: transversal.

^aSólo psoriasis.

^bArtritis psoriásica.

Anexo 10. Riesgo de enfermedad de Crohn en pacientes con psoriasis

Autores, año ^{ref}	País	Población	Diseño	Variables de apareamiento	N (Ps)	N (sin Ps)	P (%)	Resultados (IC del 95%)	Variables de ajuste
Augustin et al, 2010 ²⁷³	Alemania	Organización de seguros de salud	T		33.981	1.310.090	0,92	RP = 2,06 (1,84-2,31)	
Augustin et al, 2010 ²⁷⁴	Alemania	Organización de seguros de salud. Ps juvenil	T		2.549	331.758	0,51	RP = 3,69 (2,15-6,35)	
Cohen et al, 2009 ²⁹⁷	Israel	Clalit Health Services Database	CC	Edad y sexo	12.502	24.285	0,51	OR = 2,49 (1,71-3,62)	Edad, sexo, estatus socioeconómico
Makredes et al, 2009 ²⁹⁸	Estados Unidos	IMS Health Integrated Claims Database	CC	Edad, sexo, región y duración de CSM	22.490 ^a 3.066 ^b	89.960 12.264		RP = 1,6 (1,4-2,0) RP = 2,1 (1,3-3,3)	

CC: casos y controles; CSM: cobertura del seguro médico; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; P: prevalencia; Ps: psoriasis;

RP: razón de prevalencias; T: transversal.

^aSólo psoriasis.

^bArtritis psoriásica.

Anexo 11. Riesgo de cáncer en pacientes con psoriasis

Autores, año ^{ef}	País	Población	Diseño	VARIABLES de apareamiento	N (Ps)	N (sin Ps)	Resultados	VARIABLES de ajuste (IC del 95%)	Cáncer
Ji et al, 2009 ¹⁸⁵	Suecia	Swedish Hospital Discharge Register. Pacientes hospitalizados por psoriasis	CH		15.858		RIE = 0,95 (0,66-1,32) RIE = 2,08 (1,67-2,55) RIE = 1,31 (1,01-1,69)	Edad, sexo, estatus socioeconómico y área de residencia	Melanoma CCE LNH
Gelfand et al, 2006 ¹⁸²	Reino Unido	General Practice Research Database	CH	Médico y fecha de observación	149.203 ^a 3.994 ^b 14.9203 ^a 3.994 ^b 149.203 ^a 3.994 ^b 149.203 ^a 3.994 ^b	765.950 765.950 765.950 765.950 765.950 765.950 765.950 765.950	HR = 1,34 (1,16-1,54) HR = 1,59 (0,88-2,89) HR = 1,15 (0,97-1,37) HR = 0,73 (0,28-1,96) HR = 1,42 (1,00-2,02) HR = 3,18 (1,01-9,97) HR = 4,10 (2,70-6,23) HR = 10,75 (3,89-29,76)	Edad y sexo	Linfoma LNH LH Linfoma cutáneo de células T
Gelfand et al, 2003 ¹⁸⁰	Reino Unido	General Practice Research Database. Mayores de 65 años	CH		2.718	105.203	HR = 2,95 (1,83-4,76) HR = 2,94 (1,82-4,74)	Edad y sexo	Linfoma
Boffetta et al, 2001 ¹⁸⁴	Suecia	Swedish Hospital Discharge Register. Pacientes hospitalizados por psoriasis	CH		9.773		RIE = 0,32 (0,10-0,74) RIE = 2,46 (1,82-3,27) RIE = 0,36 (0,01-2,02) RIE = 1,42 (0,89-2,15) RIE = 19,3 (6,22-45,01)		Melanoma CCE LH LNH MF
Margolis et al, 2001 ¹⁸¹	Estados Unidos	US Medicaid Database	CH		1.101 ^b 16.519 ^a	234.304 ^c 234.304 ^c	RTI = 7,80 (4,42-12,81) RTI = 7,95 (4,94-12,79) RTI = 3,19 (2,04-4,77) RTI = 4,15 (2,52-6,84) RTI = 2,18 (1,66-2,84) RTI = 2,11 (1,63-2,74) RTI = 1,86 (1,61-2,16) RTI = 2,35 (1,96-2,82)	Edad, sexo y estado de origen Edad, sexo y estado de origen Edad, sexo y estado de origen Edad, sexo y estado de origen	Linfoma CPNM Linfoma CPNM
Hannuskela-Svahn et al, 2000 ¹⁸³	Finlandia	Finnish Hospital Discharge Register. Pacientes hospitalizados	CH		5.687		RIE = 0,8 (0,3-1,6) RIE = 3,2 (2,3-4,4) RIE = 2,2 (1,4-3,4) RIE = 3,3 (1,4-6,4)	Edad, sexo y año de calendario	Melanoma CPNM LNH LH
Frentz y Olsen, 1999 ¹⁸⁶	Dinamarca	Pacientes diagnosticados de psoriasis en un hospital desde 1977 hasta 1987	CH		6.905		RIE = 1,3 (0,8-2,1) RIE = 2,46 (2,13-2,83) RIE = 1,4 (0,8-2,2) RIE = 15,1 (4,1-38)	Sexo, grupo de edad (5 años), año de calendario	Melanoma CPNM LNH MF

CC: casos y controles; CCE: cáncer cutáneo de células escamosas; CH: cohorte; CPNM: cáncer de piel no melanoma; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no-hodgkiniano; MF: micosis fungoide; Ps: psoriasis; RIE: razón de incidencia. estandarizada RTI: razón de tasas de incidencia;.

^aPsoriasis menos grave (no han sido tratados con sistémicos).

^bPsoriasis grave (han sido tratados con sistémicos).

^cPacientes con hipertensión arterial.

Anexo 12. Riesgo de depresión en pacientes con psoriasis

Autores, año ^{ref}	País	Población	Diseño	Variables de apareamiento	N (Ps)	N (sin Ps)	P (%)	Resultados (IC del 95%)	Criterio
Kirby et al, 2008 ⁴	Reino Unido	Pacientes de dermatología de un hospital	T		83		21,7		HADS ≥ 11
Wu et al, 2008 ²¹¹	Estados Unidos	National Health and Wellness Survey. Controles: pacientes sin psoriasis	CC	Edad, sexo, región y raza	1.127	1.127		OR = 1,60 (1,30-1,98)	NE
Zachariae et al, 2008 ²⁹⁹	Dinamarca	Pacientes de dermatología de un hospital	T		40		30,0		BDI-13 ≥ 9
Schmitt y Ford, 2007 ³⁰⁰	Alemania	Pacientes reclutados a través de internet	T		265		48,7 31,7		CES-D > 16 CES-D ≥ 22
Esposito et al, 2006 ³⁰¹	Italia	Pacientes a los que se envía el cuestionario	T		2.391		62		CES-D > 23
Schneider et al, 2006 ²⁰⁹	Alemania	Pacientes de dermatología con prurigo nodular. Controles: con psoriasis	CC		91		21		HADS ≥ 9
Yang et al, 2005 ³⁰²	China	Pacientes que visitan el Centro Nacional de la Piel	T		93		9,7		HADS ≥ 11
Akay et al, 2002 ³⁰³	Turquía	Pacientes de dermatología de un hospital. Controles: sin enfermedad crónica ni aguda	CC		50	40	32 26	OR = 3,48 (1,22-9,90) OR = 19,81 (2,41-162,90)	BDI 14-24 BDI ≥ 25
Richards et al, 2001 ²⁰⁶	Reino Unido	Pacientes de una clínica especializada	T		115		10		HADS ≥ 11
Devrimci-Ozguven et al, 2000 ²¹²	Turquía	Pacientes de dermatología de un hospital. Controles: pacientes sin enfermedad cutánea	CC		50	50	28 48	OR = 5,06 (1,76-14,56) OR = 38,99 (8,02-189,51)	BDI 10-17 BDI ≥ 18
Scharloo et al, 2000 ³⁰⁴	Países Bajos	Pacientes de dermatología de un hospital	T		69		20 9		HADS 8-10 HADS > 10

BDI: Beck Depression Inventory; BDI-13: versión corta de BDI; CC: casos y controles; CES-D: Center for Epidemiological Studies-Depression Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IC: intervalo de confianza; NE: no especificado; OR: *odds ratio*; P: prevalencia; Ps: psoriasis; T: transversal.

Anexo 13. Riesgo de ansiedad en pacientes con psoriasis

Autores, año ^{ref}	País	Población	Diseño	Variables de apareamiento	N (Ps)	N (sin Ps)	P (%)	Resultados (IC del 95%)	Criterio
Kirby et al, 2008 ⁴	Reino Unido	Pacientes de dermatología de un hospital	T		83		42,2		HADS ≥ 11
Wu et al, 2008 ²¹¹	Estados Unidos	National Health and Wellness Survey. Controles: pacientes sin psoriasis	CC	Edad, sexo, región y raza	1.127	1.127		OR = 1,57 (1,29-1,92)	NE
Schneider et al, 2006 ²⁰⁹	Alemania	Pacientes de dermatología con prurigo nodular. Controles: con psoriasis	CC		91		11		HADS ≥ 11
Yang et al, 2005 ³⁰²	China	Pacientes que visitan el Centro Nacional de la Piel	T		93		34		HADS ≥ 11
Richards et al, 2001 ²⁰⁶	Reino Unido	Pacientes de una clínica especializada	T		115		43		HADS ≥ 11
Scharloo et al, 2000 ³⁰⁴	Países Bajos	Pacientes de dermatología de un hospital	T		69		25		HADS 8-10
							16		HADS > 10

CC: casos y controles; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IC: intervalo de confianza; NE: no especificado; OR: *odds ratio*; P: prevalencia; Ps: psoriasis; T: transversal.

Anexo 14. Consumo de tabaco en pacientes con psoriasis

Autores, año ^{ref}	País	Población	Diseño	Variables de apareamiento	N (Ps)	N (sin Ps)	P (%)	Resultados (IC del 95%)	Variables de ajuste	Criterio
Gerdes et al, 2010 ²⁴⁶	Alemania	Pacientes hospitalizados para tratamiento en 9 centros dermatológicos. Controles: National Health Survey (BGS98)	CC		1.097	6.963	43,3	OR = 2,08 (1,81-2,39)		Fumador
Metha et al, 2010 ²³²	Reino Unido	General Practice Research Database. Grave: con tratamiento sistémico	CH	Médico y fecha de observación	3.603 ^b	14.330	6,7	OR = 1,34 (1,15-1,56) 24,3	OR = 1,18 (1,08-1,29)	Fumador Exfumador
Miele et al, 2009 ¹⁴⁴	Italia	Pacientes de dermatología de un hospital	CH		142		38,7			Fumador
Jin et al, 2009 ³⁰⁵	China	Pacientes de dermatología de un hospital	CC	Edad, sexo, raza	178	178	47,1	OR = 2,31 (1,32-3,80) OR = 2,07 (1,12-3,82)	Edad, sexo, educación, ocupación, estado civil, IMC, RCC	> 360 cig/año
Wolk et al, 2009 ²⁴⁹	Suecia	Casos: pacientes del área de Estocolmo con menos de 12 meses de aparición de enfermedad. Controles: Swedish Population Registry	CC	Edad, sexo, código postal	289	289	37	OR = 1,6 (1,0-1,4) OR = 0,9 (0,5-1,4)	Edad, sexo, código postal, IMC, ganancia de peso, alcohol	Fumador Exfumador
Xiao et al, 2009 ⁵²	China	Pacientes de historias clínicas de 5 hospitales. Controles aleatorios de uno de los centros	CC		1.619 ^a 1.473 ^b	1.521 1.521	19,08 25,53	OR = 1,35 (1,01-1,80) OR = 1,57 (1,20-2,05)	Edad y sexo	Fumador
Prodanovich et al, 2009 ²²⁹	Estados Unidos	Pacientes de un centro médico de veteranos	CC		3.236	2.500	9,9	OR = 3,42 (2,65-4,40)		Fumador
Arias et al, 2009 ²⁹⁶	España	Pacientes con psoriasis grave (PASI > 10 y BSA > 10%) de un Servicio de Dermatología	CC	Edad y sexo	50	50	36,8	OR = 1,78 (0,69-4,66)		> 5 cig/día actual
Driessen et al, 2009 ²⁶⁹	Países Bajos	Pacientes de dermatología	CC		107 ^a	396	46,7	OR = 1,73 (1,08-2,75)		Fumador
Qureshi et al, 2009 ⁸³	Estados Unidos	Enfermeras (Nurses' Health Study)	CH		1.813	76.248	26 18	OR = 1,39 (1,25-1,56) OR = 1,93 (1,70-2,19)		Fumador Exfumador
Naldi et al, 2008 ²⁷⁸	Italia	Pacientes de dermatología de 20 hospitales	CC	Edad	560	690	63,7	OR = 1,8 (1,3-2,7)	Edad, sexo, alcohol, estado civil, historia familiar de psoriasis e IMC	Ha fumado alguna vez
Favato, 2008 ³⁰⁶	Italia	Pacientes del estudio PSOCARE. Referencia: población adulta italiana	CH		2.368 2.042		41,0 38,7	RIE = 1,85 RIE = 1,74	Edad	Fumador
Huerta et al, 2007 ²⁴⁸	Reino Unido	General Practice Research Database	CC	Edad, sexo, fecha	3.994	10.000	25,36	OR = 1,37 (1,25-1,50) OR = 1,45 (1,31-1,59)	Edad, sexo, año, tabaco, visitas al GP e IMC	Fumador

Neimann et al, 2006 ²⁸²	Reino Unido	General Practice Research Database	CC	Médico y fecha de observación	127.706 ^a	465.252	28,00	OR = 1,40 (1,38-1,43) OR = 1,31 (1,29-1,34)	Edad, sexo, personas-año Edad, sexo, personas-año, HTA, HLP, tabaco e IMC	Fumador
					3.854 ^b	14.065	30,05	OR = 1,31 (1,20-1,44) OR = 1,31 (1,17-1,47)	Edad, sexo, personas-año Edad, sexo, personas-año, HTA, HLP, tabaco e IMC	
Sommer et al, 2006 ²⁴⁷	Alemania	Pacientes hospitalizados. Controles: pacientes tratados quirúrgicamente de melanoma localizado en estadio I	CC		581	1.044	45,4	OR = 2,96 (2,27-3,84)	Edad y sexo	Fumador
Fortes et al, 2005 ²²⁸	Italia	Pacientes psoriásicos hospitalizados	CC		818		50 15			Fumador Exfumador
Herron et al, 2005 ²³⁰	Estados Unidos	Pacientes del Servicio de dermatología de un hospital. Comparados con datos poblacionales	T		557	4.080	36,8	OR = 4,02 (3,31-4,88)	Edad, sexo	Fumador
Naldi et al, 2005 ³	Italia	Pacientes de dermatología de 20 hospitales	CC	Edad	560	690	18,4 43,2	OR = 1,9 (1,3-2,7) OR = 1,7 (1,1-3,0)	Edad, sexo, tabaco, alcohol, educación, estado civil, hospitalización, IMC	Exfumador Fumador
Zhang et al, 2002 ²²⁶	China	Pacientes de dermatología de 4 hospitales. Controles: residentes en la misma región geográfica	CC		440 349	433 356	48,9 2,6	OR = 2,33 (1,74-3,11) ^v OR = 1,86 (0,56-6,43) ^m		> 360 cig/año
Naldi et al, 1999 ²³¹	Italia	Pacientes de dermatología de 20 hospitales. Casos: menos de 2 años desde la aparición de la enfermedad	CC	Edad	404	616	18,5 23,5 13,9 5,9	OR = 1,9 (1,3-2,7) OR = 1,8 (1,2-2,6) OR = 1,5 (1,1-2,1) OR = 1,4 (1,0-2,0) OR = 1,8 (1,2-2,7) OR = 1,7 (1,1-2,7) OR = 2,4 (1,3-4,3) OR = 2,1 (1,1-3,9)	Edad, sexo, tabaco, ocupación, estado civil, antecedentes familiares e IMC	Exfumador ≤ 15 cig/día 16-24 cig/día ≥ 25 cig/día

CC: casos y controles; CH: cohorte; cig: cigarros; HPL: hiperlipemia; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; M: mujeres; OR: *odds ratio*; P: prevalencia; Ps: psoriasis; RCC: ratio cintura/cadera; RIE: razón de incidencia estandarizada; T: transversal; V: varones.

^aPsoriasis leve (sin tratamiento sistémico).

^bPsoriasis grave (con tratamiento sistémico).

Anexo 15. Consumo de alcohol en pacientes con psoriasis

Autores, año ^{ref}	País	Población	Diseño	Variables de apareamiento	N (Ps)	N (sin Ps)	P (%)	Resultados (IC del 95%)	Variables de ajuste	Criterio
Gerdes et al, 2010 ²⁴⁶	Alemania	Casos: pacientes hospitalizados para tratamiento en 9 centros. Controles: National Health Survey (BG598)	CC		1.081 615 466	6.942 3.372 3.570	15,6 23 5,7	OR = 3,10 (2,53-3,80) OR = 2,86 (2,29-3,56) ^H OR = 5,12 (3,12-8,39) ^M		> 1 bebida/día
Wolk et al, 2009 ²⁴⁹	Suecia	Casos: pacientes del área de Estocolmo con psoriasis de menos de 12 meses. Controles: Swedish Population Registry	CC	Edad, sexo, código postal	354	354	39 34	OR = 1,5 (0,9-2,6) OR = 1,7 (1,0-3,0)	Edad, sexo, código postal, IMC, ganancia de peso, tabaco	5-19 bebidas/mes frente a < 5 bebidas/mes ≥ 20 bebidas/mes frente a < 5 bebidas/mes
Kirby et al, 2008 ⁴	Reino Unido	Pacientes de dermatología	T		83		30,1 16,9			Dificultades con alcohol según CAGE scale (HSS) Problemas con alcohol según MAST
Huerta et al, 2007 ²⁴⁸	Reino Unido	General Practice Research Database	CC	Edad, sexo, fecha	3.994	10.000	30,52 7,81	OR= 0,91 (0,82-1,00) OR= 0,96 (0,87-1,06) OR= 1,07 (0,92-1,24) OR= 1,06 (0,90-1,25)	Edad, sexo, año, tabaco, visitas al GP e IMC Edad, sexo, año, tabaco, visitas al GP e IMC	1-20 g/semana >20 g/semana
Sommer et al, 2006 ²⁴⁷	Alemania	Pacientes hospitalizados. Controles: pacientes tratados quirúrgicamente de melanoma	CC		581	1.044	42,3 12,9 4,1	OR = 2,78 (2,14-3,62) OR = 3,33 (2,20-5,05) OR = 3,61 (1,85-7,07)	Edad y sexo Edad y sexo Sexo	1-3 bebidas/semana 4 bebidas/semana - 1 bebida/día > 1 bebida/día
Fortes et al, 2005 ²²⁸	Italia	Pacientes psoriásicos hospitalizados	T		818		19 22 14			Menos de diariamente 1-2 bebidas/día > 2 bebidas/día
Naldi et al, 2005 ³	Italia	Pacientes de dermatología de 20 hospitales	CC	Edad	560	690	2,7 33,6 30,7 12,3	OR = 0,7 (0,3-1,6) OR = 0,9 (0,7-1,3) OR = 1,2 (0,9-1,8) OR = 1,4 (0,8-2,2)	Edad, sexo, tabaco, educación, estado civil, hospitalización e IMC	Exbebedor < 2 bebidas/día 2-4 bebidas/día ≥ 5 bebidas/día
Zhang et al, 2002 ²²⁶	China	Pacientes de dermatología de 4 hospitales. Controles: residentes en la misma región geográfica	CC		440 349	433 356	29,8 8,6	OR = 4,17 (2,79-6,23) ^V OR = 6,60 (2,40-19,62) ^M		≥ 2 veces/semana, ≥ 50 ml de licor o 500 ml de cerveza
Naldi et al, 1999 ²³¹	Italia	Pacientes de dermatología de 20 hospitales. Casos: menos de 2 años de inicio de la enfermedad	CC	Edad	404	616	3,0 24,0 31,4 18,3	OR = 1,1 (0,5-2,4) OR = 0,8 (0,4-1,7) OR = 0,9 (0,6-1,3) OR = 0,8 (0,6-1,2) OR = 1,3 (0,9-1,8) OR = 1,2 (0,8-1,7) OR = 1,7 (1,0-3,0) OR = 1,5 (0,9-2,4)	Edad, sexo, tabaco, ocupación, estado civil, antecedentes familiares e IMC Edad, sexo, tabaco, ocupación, estado civil, antecedentes familiares e IMC Edad, sexo, tabaco, ocupación, estado civil, antecedentes familiares e IMC Edad, sexo, tabaco, ocupación, estado civil, antecedentes familiares e IMC	Exbebedor ≤ 1 bebida/día 2-4 bebidas/día ≥ 5 bebidas/día

CC: casos y controles; CH: cohorte; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; M: mujeres; OR: *odds ratio*; P: prevalencia; Ps: psoriasis; T: transversal; V: varones.

Bibliografía

- Griffiths CEM, Barrer JNWN. Psoriasis: pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370:263-71.
- Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:982-6.
- Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Vellón Fortina A, Peserito A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005;125:61-7.
- Kirby B, Richards HL, Mason DL, Fortune DG, Main CJ, Griffiths CE. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;158:138-40.
- Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, Allen M, Smith R, Burden AD, et al. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn's disease. *J Med Genet*. 2008;45:114-6.
- Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol*. 2007;156:271-6.
- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2264-72.
- Gladman DD, Schentag CT, Tom BD, Chandran V, Brockbank J, Rosen C, et al. Development and initial validation of a screening questionnaire for psoriatic arthritis: the Toronto psoriatic arthritis screen (ToPAS). *Ann Rheum Dis*. 2009;68:497-501.
- Domínguez PL, Husni ME, Holt EW, Tyler S, Qureshi AA. Validity, reliability, and sensitivity-to-change properties of the psoriatic arthritis screening and evaluation questionnaire. *Arch Dermatol Res*. 2009;301:573-9.
- Ibrahim GH, Buch MH, Lawson C, Waxman R, Helliwell PS. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis epidemiology screening tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheum*. 2009;27:469-74.
- Boehncke WH, Bürger C, Boehncke S. Co-morbidities in psoriasis vulgaris. *Hautarzt*. 2009;60:116-21.
- Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:1031-42.
- Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JY, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:851-64.
- Bruce IN. Psoriatic arthritis: clinical features. En: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. Spain: Mosby-Elsevier. 2008. p. 1165-75.
- Nogales KE, Brasington RD, Bowcock AM. New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2009;5:83-91.
- Anandarajah AP, Ritchlin CT. The diagnosis and treatment of early psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5:634-41.
- García-Diez A, Foraster CF, Sebastian FV, Tudela LL, Llach XB, Fernandez GS. What characterizes the severity of psoriasis? Results from an epidemiological study of over 3,300 patients in the Iberian region. *Dermatology*. 2008;216:137-51.
- Moll J, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1973;3:55-78.
- Bennett R. Psoriatic arthritis. En: McCarty DJ, editor. *Arthritis and related conditions*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1979. p. 645.
- Vasey B, Espinoza L. Psoriatic arthritis. En: Calin A, editor. *Spondyloarthropathies*. Orlando: Grune and Stratton; 1984. p. 151-85.
- Gladman D, Shuckett R, Russel J, Thorne J, Schachter R. Psoriatic arthritis (PSA)- an analysis of 220 patients. *Q J Med*. 1987;62:127-41.
- Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34:1218-27.
- McGonagle D, Conaghan P, Emery P. Psoriatic arthritis: a unified concept twenty years on. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1080-6.
- Fournié B, Caignier L, Arnaud C, Zabraniecki L, Lascaux-Lefebvre V, Marc V, et al. Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study of 260 patients. *Rev Rheum Engl Ed*. 1999;66:446-56.
- Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-73.
- Peloso PM, Behl M, Hull P, Reeder B. The psoriasis and arthritis questionnaire (PAQ) in detection of arthritis among patients with psoriasis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(Suppl 9):S64.
- Husni ME, Meyer KH, Cohen DS, Mody E, Qureshi AA. The PASE questionnaire: pilot-testing a psoriatic arthritis screening and evaluation tool. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:581-7.
- Torre Alonso JC. Utilidad y aplicación en la práctica clínica de los criterios CASPAR. *Reumatol Clin*. 2010;6(Supl 1):18-21.
- Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:1560-3.
- D'Angelo S, Mennillo GA, Cutro MS, Leccese P, Nigro A, Padula A, et al. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2009;36:368-70.
- Fernández Sueiro JL, Pértega Díaz S. Nuevos criterios de clasificación de artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2007;3(Supl 2):S10-5.
- Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. *J Dermatol*. 2010;37:146-55.
- Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, et al. Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(Suppl 2):31-5.
- Ejaz A, Iftikhar A, Iftikhar N. Patterns of psoriatic arthritis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2009;19:553-6.
- Alenius GM, Stenberg B, Stenlund H, Lundblad M, Dahlqvist SR. Inflammatory joint manifestations are prevalent in psoriasis: prevalence study of joint and axial involvement in psoriatic patients, and evaluation of a psoriatic and arthritic questionnaire. *J Rheumatol*. 2002;29:2577-82.
- Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA. Psoriasis of early and late onset: A clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:867-73.
- Christophers E, Barker J, Griffiths C, Dauden E, Milligan G, Molta C, et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:548-54.
- Da Silva J, Faarvang KL, Duarte C. Diagnostic strategy in rheumatology. En: Bijlsma JWJ, Burmester GR, Da Silva JA, Faarvang KL, Hachulla E, Mariette X, editors. *EULAR Compendium on Rheumatic Diseases*. BMJ Publishing Group & EULAR; 2009. p. 1-11.
- Fernández-Sueiro JL, Juanola-Roura X, Cañete-Crespillo J, Torre-Alonso JC, García de Vicuña R, Queiro-Silva R, et al. Documento SER de Consenso sobre el uso de terapias biológicas en la artritis psoriásica. *Reumatol Clin*. 2011;7:179-88.

40. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet*. 2009;373:633-40.
41. Kavanaugh A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Lee S, Gottlieb AB. Effect of ustekinumab on physical function and health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:2385-92.
42. Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernández R, Gray A. *European Cardiovascular Disease Statistics: 2005 edition*. London: British Heart Foundation; 2005.
43. Popa C, Netea MG, Radstake T, Van der Meer JW, Stalenhoef AF, Van Riel PL, et al. Influence of anti tumor necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:303-5.
44. Weyand CM, Goronzy JJ, Liuzzo G, Kopecky SL, Holmes DR Jr, Fryre RL. T-cell immunity in acute coronary syndromes. *Mayo Clin Proc*. 2001;76:1011-20.
45. Kao AH, Sabatine JM, Manzi S. Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2003;15: 519-27.
46. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*. 2005;366:1197-209.
47. Campalni E, Allen MH, Fairhurst D, Young HS, Mendoca CO, Burden AD, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms are associated with psoriasis but do not determine disease response to acitretin. *Br J Dermatol*. 2006;154:345-52.
48. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2002;155:487-95.
49. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf*. 1999;20:437-49.
50. Kimball AB, Robinson D Jr, Wu Y, Guzzo C, Yeilding N, Paramore C, et al. Cardiovascular disease and risk factors among psoriasis patients in two US healthcare databases, 2001-2002. *Dermatology*. 2008;217:27-37.
51. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, Crane MM, Balkrishnan R, Fleischer AB, et al. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatolog Treat*. 2005; 16:319-23.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP, et al. 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;6:2905-12.
59. Hurlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002;106:2184-7.
60. Komai N, Morita Y, Sakuta T, Kuwabara A, Kashiwara N. Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponectin levels with the improvement of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17: 385-90.
61. Nishida K, Okada Y, Nawata M, Saito K, Tanaka Y. Induction of hyperadiponectinemia following long-term treatment of patients with rheumatoid arthritis with infliximab (IFX), an anti-TNF-alpha antibody. *Endocr J*. 2008;55:213-6.
62. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1595-9.
63. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA*. 2004;291:1730-7.
64. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58:826-50.
65. Calle EE, Rodríguez C, Walter-Thumbond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med*. 2003; 348:1625-38.
66. Banegas JR, López-García E, Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón J, Rodríguez-Artalejo F. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57:201-8.
67. World Health Organisation (WHO). Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report on a WHO Consultation. Geneva: WHO; 2000. WHO technical report series 894.
68. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3.
69. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Vioque J, Tur Mari JA, Mataix Verdú J, et al. Estudio DORICA: dislipemia, obesidad y riesgo cardiovascular. En: Aranceta J, Foz M, Gil B, Jover E, Mantilla T, Millán J, et al, editores. *Obesidad y riesgo cardiovascular. Estudio DORICA*. Madrid: Panamericana; 2004. p. 125-56.
70. Saraceno R, Schipani C, Mazzotta A, Esposito M, Di Renzo L, De Lorenzo A, et al. Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapies on body mass index in patients with psoriasis. *Pharmacol Res*. 2008;57:290-5.
71. Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:341-4.
72. Esposito M, Mazzotta A, Saraceno R, Schipani C, Chimenti S. Influence and variation of the body mass index in patients treated with etanercept for plaque-type psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009;22:219-25.
73. American Diabetes Association. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1997;20:1183-97.
74. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation, Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. p. 5.
75. Sistema Nacional de Salud [sede web]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2010 [Acceso 20 de septiembre de 2010]. Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2004. Disponible en: <http://www.msps.es/organizacion/sns/informeAnualSNS/informe2004.htm/analisisSituacion.pdf>

76. Shaw JT, Purdie DM, Neil HA, Levy JC, Turner RC. The relative risks of hyperglycaemia, obesity and dyslipidaemia in the relative of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetología*. 1999;42:24-7.
77. Wild S, Roglic G, Green A, Kng H. Global prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diab Care*. 2004;27:1047-53.
78. Goday A, Díaz F, Delgado E, Soto E, Vázquez JA, De Pablos P. Epidemiología de la diabetes mellitus. *Endocrinol Nutr*. 2002;49:113-26.
79. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras L. Prevalence of Diabetes in Catalonia (Spain): an oral glucose tolerance test based population study. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;43:33-40.
80. De Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín FJ, Rodríguez-Pérez F, Anía BJ, Losada A, Betancor P. Guía Study. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and glucosa intolerance in canarian caucasian population comparison of the ADA and the 1985 WHO criteria: The guía study. *Diabet Med*. 2001;18:235-41.
81. Cerezo J, Tormo MJ, Rodríguez-Barranco M, Navarro C, Marco R, Egea JM, et al. Diabetes y obesidad en la población adulta de la Región de Murcia. *Consejería de Sanidad de la Región de Murcia. Serie Informes, n.º 40*. 2005.
82. Sistema Nacional de Salud [sede web]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2010 [Acceso 18 de septiembre de 2010]. Encuesta Nacional de Salud 2003. Disponible en: http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/docs/ENSE2003_SN.pdf
83. 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.
84. American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2011. *Diabetes Care*. 2011;34:S1-S2. doi: 10.2337/dc11-S001.
85. Itoh S, Kanazuka A, Akimoto T. Combined treatment with ursodeoxycholic acid and pioglitazone in a patient with NASH associated with type 2 diabetes and psoriasis. *Dig Dis Sci*. 2003;48:2182-6.
86. Robertshaw H, Friedman PS. Pioglitazone: a promising therapy for psoriasis. *Br J Dermatol*. 2005;152:189-91.
87. Shafiq N, Malhotra S, Pahndhi P, Gupta M, Kumar B, Sandhu K. Pilot trial: pioglitazone versus placebo in patients with plaque psoriasis (the P6). *Int J Dermatol*. 2005;44:328-33.
88. Bongartz T, Coras B, Vogt T, Schölmerich J, Müller-Ladner U. Treatment of active psoriatic arthritis with the PPAR γ ligand pioglitazone: an open-label pilot study. *Rheumatology*. 2005;44:126-9.
89. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-23.
90. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003;289:2363-9.
91. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002;360:1347-60.
92. McMahon S, Preto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765-74.
93. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903-13.
94. Mancía G, de Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007;28:1462-536.
95. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F. El problema de la hipertensión arterial en España. *Rev Clin Esp*. 2002;202:12-5.
96. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, De la Cruz-Troca JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*. 2002;20:2157-64.
97. Sans S, Paluzie G, Balañá LL, Puig T, Balaguer-Vintró I. Tendencias de la prevalencia, conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial entre 1986 y 1996: estudio MONICA-Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:246-53.
98. Dalfó A, Escribà JM, Benítez M, Vila MA, Senar E, Tovillas FJ, et al. Diagnóstico y seguimiento de la hipertensión arterial en Cataluña. Estudio DISEHTAC. *Aten Primaria*. 2001;28:305-10.
99. Llisterri JL, Rodríguez GC, Alonso FJ, Lou S, División JA, Santos JA, et al. Control of blood pressure in Spanish hypertensive population attended in primary health-care. PRESCAP 2006 Study (Spanish). *Med Clin (Barc)*. 2004;122:165-71.
100. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García Robles R, Campo C, et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension*. 2004;43:1338-44.
101. Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, De la Cruz-Troca J, De Andres Manzano B, Del Rey Calero J. Hypertension related mortality and arterial pressure in Spain (Spanish). *Med Clin (Barc)*. 1999;112:489-94.
102. Canadian Dermatology Association [sede web]. Canada: Canadian Psoriasis Guidelines Committee; 2010 [Acceso 13 de septiembre de 2010]. Canadian Guidelines for the Management of Plaque Psoriasis, June 2009. Disponible en: <http://www.dermatology.ca/psoriasisguidelines>
103. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Association between beta-blockers, other antihypertensive drugs and psoriasis: population-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2008;158:1299-307.
104. Lou Arnal S, Rodríguez Roca G. Dislipemias. Documentos clínicos SEMERGEN [revista en internet] 2005. [Acceso 5 de octubre de 2010]. Disponible en: http://www.semergen.es/semergen/microsites/semergendoc/factores_cardiov/dislipemias.pdf
105. Kannel Wb, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of coronary heart disease-six years follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1961;55:33-50.
106. National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) [sede web]. Bethesda: NHLBI Health Information Center; 2010 [acceso 18 de noviembre de 2010]. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III). Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). NIH Publication No. 02-5215. Disponible en: http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm
107. EUROASPIRE I and II group. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet*. 2001;357:995-1001.
108. Tolonen H, Keil U, Ferrario M, Evans A. Prevalence, awareness and treatment of hypercholesterolaemia in 32 populations: results from the WHO MONICA Project. *Int J Epidemiol*. 2005;34:181-92.
109. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:606-12.

110. Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano Aisa PL, Jiménez FJ, Luengo E. Prevalencia de dislipemia en las consultas ambulatorias del Sistema Nacional de Salud: Estudio HISPALIPID. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:331-4.
111. Grundy SM, Cleeman JI, Baird Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
112. Shirinsky IV, Shirinsky VS. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: A pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:529-31.
113. Rajpara AN, Goldner R, Gaspari A. Psoriasis: can statins play a dual role? *Dermatol Online J*. 2010;16:2.
114. Alegría E, Castellano JM, Alegría A. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:752-64.
115. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-72.
116. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
117. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation*. 2003;108:1546-51.
118. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casasnovas JA et al; Investigadores del registro MESYAS. Prevalencia de síndrome metabólico en población laboral española: Registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797-806.
119. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *Diabetes*. 2003;52:1210-4.
120. Cruz D, Leiva I, Ibero JL, Blanco B. Revisión y actualización de la hiperuricemia. *Medicina General*. 2006;88:593-601.
121. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2008;359:1811-21.
122. Still RA, McDowell IF. ACP Broadsheet No 152: March 1998. Clinical implications of plasma homocysteine measurement in cardiovascular disease. *J Clin Pathol*. 1998;51:183-8.
123. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*. 1999;99:178-82.
124. Suárez I, Gómez JF, Ríos JJ, Barbado FJ, Vázquez JJ. La homocisteína. ¿El factor de riesgo cardiovascular del próximo milenio? *An Med Int*. 2001;18:211-21.
125. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinton PG, Girolomoni G. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006;155:1165-9.
126. Vanizor KB, Orem A, Cimsit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta*. 2003;332:23-30.
127. Biblioteca Cochrane Plus, Número 4, 2009 [base de datos en internet]. Oxford: Update Software Ltd; 1998- [Consulta 5 de octubre de 2010]. Marti-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G. Intervenciones de reducción de los niveles de homocisteína para la prevención de eventos cardiovasculares (Revisión Cochrane traducida). Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, Issue 4, 2009, Art no. CD006612. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
128. Charlton M. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:1048-58.
129. McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(Suppl 1):S17-29.
130. Bedogni G, Miglioli L, Massutti F, Tiribelli C. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology*. 2005;42:44-52.
131. Browning JS, Szczepaniak LS, Dobbins LS, Nuremberg R, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387-95.
132. Neuschwander-Tetri B, Caldwell S. Non alcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology*. 2003;37:1202-19.
133. Machado M, Marqués-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*. 2006;45:600-6.
134. Youssef W, McCoullough AJ. Diabetes mellitus, obesity, and hepatic steatosis. *Semin Gastrointest Dis*. 2002;13:17-30.
135. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008;134:1682-98.
136. Moreno-Sánchez D. Epidemiología e historia natural de la hepatopatía grasa no alcohólica primaria. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:244-54.
137. Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perillo R. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology*. 2002;36:150-5.
138. Ramesh A, Sanyal A. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2005;42(Suppl 1):2S-12S.
139. Chithuri S, Farrell CG. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2001;21:27-41.
140. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. 2003;36:917-23.
141. Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty Liver: A Novel Component of the Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:27-38.
142. Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology*. 2004;40:46-54.
143. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51:758-64.
144. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*. 2009;51:778-86.
145. Vidal A, Gómez-Gil E, Sans M, Portella MJ, Salamero M, Piqué JM, et al. Health-related quality of life in inflammatory bowel disease patients: the role of psychopathology and personality. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:977-83.
146. Casellas F, López-Vivancos J, Casado A, Malagelada JR. Factors affecting health related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res*. 2002;11:775-81.
147. Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, Fábregas S, García N, Gelabert J, et al. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:488-96.
148. Odes S, Vardi H, Friger M, Wolters F, Russel MG, Riis L, et al. European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease. Cost analysis and cost determinants in a European inflammatory bowel disease inception cohort with 10 years of follow-up evaluation. *Gastroenterology*. 2006;131:719-28.
149. Juan J, Estiarte R, Colomé E, Artés M, Jiménez FJ, Alonso J. Burden of illness of Crohn's disease in Spain. *Dig Liver Dis*. 2003;35:853-61.
150. Yu AP, Cabanilla LA, Wu EQ, Mulani PM, Chao J. The costs of Crohn's disease in the United States and other Western countries: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:319-28.
151. Saro C, De la Coba C, Lacort M, González A, Álvarez A, Pérez-Pariente JM, et al. Changes in incidence of inflammatory bowel disease during the last 15 years: A epidemiological prospective

- Population-Based Study from Gijón (Spain) (1992-2006). *Gut*. 2007;39(Suppl 1):A129.
152. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramée C, Rican S, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:218-26.
 153. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1274-82.
 154. Hernández-Sampelayo P, Seoane M, Oltra L, Marin L, Torrejón A, Vera MI, et al. Contribution of nurses to the quality of care in management of inflammatory bowel disease: A synthesis of the evidence. *J Crohns Colitis*. 2010;4:611-22.
 155. Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet*. 2007;122:201-6.
 156. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet*. 2007;80:273-90.
 157. Nair RP, Ruether A, Stuart PE, Jenisch S, Tejasvi T, Hiremagalore R, et al. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1653-61.
 158. Smith RL, Warren RB, Eyre S, Ho P, Ke X, Young HS, et al. Polymorphisms in the IL-12beta and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1325-7.
 159. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006;314:1461-3.
 160. Taylor KD, Targan SR, Mei L, Ippoliti AF, McGovern D, Mengesha E, et al. IL23R haplotypes provide a large population attributable risk for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1185-91.
 161. Einarsdottir E, Koskinen LL, Dukes E, Kainu K, Suomela S, Lappalainen M, et al. IL23R in the Swedish, Finnish, Hungarian and Italian populations: association with IBD and psoriasis, and linkage to celiac disease. *BMC Med Genet*. 2009;10:8.
 162. The Cochrane Database, Issue 1, 2005 [base de datos en Internet]. Oxford: Update Software Ltd; 1998- [Consulta 5 de octubre de 2010]. Alfadhi AAF, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Art. No.: CD003459. DOI: 10.1002/14651858.CD003459.pub2. Disponible en: <http://www.update-software.com>
 163. The Cochrane Database, Issue 4, 2009 [base de datos en Internet]. Oxford: Update Software Ltd; 1998- [Consulta 5 de octubre de 2010]. Patel V, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Art. No.: CD006884. DOI: 10.1002/14651858.CD006884.pub2. Disponible en: <http://www.update-software.com>
 164. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46:765-81.
 165. National Health and Medical Research Council (NHMRC) [sede web]. Sydney: NHMRC; 2010 [Acceso 21 de septiembre de 2010]. Australian Cancer Network Diagnosis and Management of Lymphoma Guidelines Working Party. Guidelines for the Diagnosis and Management of Lymphoma. The Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney 2005. Disponible en: <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp107/cp107syn.htm>
 166. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. *Am J Med*. 2009;122:1150-9.
 167. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii30-6.
 168. Muller KM, Rocken M, Joel D, Bonnefoy JY, Saurat JH, Hauser C. Mononuclear cell-bound CD23 is elevated in both atopic dermatitis and psoriasis. *J Dermatol Sci*. 1991;2:125-33.
 169. Jeffes EW, Lee GC, Said S, Sabahi M, McCullough JL, Herrod R, et al. Elevated numbers of proliferating mononuclear cells in the peripheral blood of psoriatic patients correlate with disease severity. *J Invest Dermatol*. 1995;105:733-8.
 170. Mahmoud F, Abul H, Al Saleh Q, Hassab-el Naby H, Kajeji M, Haines D, et al. Elevated B-lymphocyte levels in lesional tissue of non-arthritis psoriasis. *J Dermatol*. 1999;26:428-33.
 171. Gridley G, McLaughlin JK, Ekbom A, Klareskog L, Adami H-O, Hacker DG, et al. Incidence of Cancer Among Patients With Rheumatoid Arthritis. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1993;85:307-11.
 172. Ekström K, Hjalgrim H, Brandt L, Baecklund E, Klareskog L, Ekbom A, et al. Risk of Malignant Lymphomas in Patients With Rheumatoid Arthritis and in Their First-Degree Relatives. *Arthritis Rheum*. 2003;48:963-70.
 173. Koo JY, Kadonaga JN, Wintroub BV, Lozada-Nur FI. The development of B-cell lymphoma in a patient with psoriasis treated with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*. 1992;26:836-40.
 174. Kamel OW, Weiss LM, Van de Rijn M, Colby TV, Kingma DW, Jaffe ES. Hodgkin's disease and lymphoproliferations resembling Hodgkin's disease in patients receiving long-term low-dose methotrexate therapy. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:1279-87.
 175. Kamel OW. Lymphomas during long-term methotrexate therapy. *Arch Dermatol*. 1997;133:903-4.
 176. Cliff S, Pettengell R, Gharge S, Marsden RA. B-cell lymphoma developing in a patient on cyclosporin for recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol*. 1999;140:763-5.
 177. Mahe E, Descamps V, Grossin M, Fraitaig S, Crickx B. CD30+ T-cell lymphoma in a patient with psoriasis treated with cyclosporin and infliximab. *Br J Dermatol*. 2003;149:170-3.
 178. Lelievre JD, Sacre K, Adle-Biasette H, Molinier-Frenkel V, Gaulard P, Papo T. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease after long-standing cyclosporine therapy for psoriasis: a case of spontaneous regression. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:24-7.
 179. Biblioteca Cochrane Plus, Número 2, 2008 [base de datos en Internet]. Oxford: Update Software Ltd; 1998- [Consulta 5 de octubre de 2010]. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster A, Delitt J, Perkins W. Intervenciones para la prevención de tipos de cáncer de piel no melanoma en grupos de alto riesgo (Revisión Cochrane traducida). Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, Issue 2, 2008. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
 180. Gelfand JM, Berlin J, Van VA, Margolis DJ. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol*. 2003;139:1425-9.
 181. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2001;137:778-83.
 182. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006;126:2194-201.
 183. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Laara E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol*. 2000;114:587-90.
 184. Boffetta P, Gridley G, Lindelof B. Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol*. 2001;117:1531-7.
 185. Ji J, Shu X, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Cancer risk in hospitalised psoriasis patients: a follow-up study in Sweden. *Br J Cancer*. 2009;100:1499-502.

186. Frenzt G, Olsen JH. Malignant tumours and psoriasis: a follow-up study. *Br J Dermatol*. 1999;140:237-42.
187. Naldi L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:88-92.
188. Stern RS, Laird N, Melski J, Parrish JA, Fitzpatrick TB, Bleich HL. Cutaneous squamous-cell carcinoma in patients treated with PUVA. *N Engl J Med*. 1984;310:1156-61.
189. Stern RS, Lange R. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J Invest Dermatol*. 1988;91:120-4.
190. Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol*. 1998;134:1582-5.
191. Stern RS, Nichols KT, Väkevä LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med*. 1997;336:1041-5.
192. Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, Vreeland MG, Wu Y. The psychosocial burden of psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6:383-92.
193. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:401-7.
194. Russo PAJ, Ilchef R, Cooper A. Psychiatric morbidity in psoriasis: A review. *Australas J Dermatol*. 2004;45:155-60.
195. Van Voorhees AS, Fried R. Depression and quality of life in psoriasis. *Postgrad Med*. 2009;121:154-61.
196. Adler UC, Marques AH, Calil HM. Inflammatory aspects of depression. *Inflamm Allergy Drugs Targets*. 2008;7:19-23.
197. Simen BB, Duman CH, Simen AA, Duman RS. TNF alpha signaling in depression and anxiety: behavioral consequences of individual receptor targeting. *Biol Psychiatry*. 2006;59:775-85.
198. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29:201-17.
199. Renzi C, Picardi A, Abeni D, Agostini E, Baliva G, Pasquini P, et al. Association of dissatisfaction with care and psychiatric morbidity with poor treatment compliance. *Arch Dermatol*. 2002;138:337-42.
200. Menter A, Augustin M, Signorovitch J, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, et al. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:812-8.
201. Uttjek M, Nygren L, Stenberg B, Dufaker M. Marked by visibility of psoriasis in everyday life. *Qual Health Res*. 2007;17:364-72.
202. Finzi A, Colombo D, Caputo A, Andreassi L, Chimenti S, Vena G, et al. Psychological distress and coping strategies in patients with psoriasis: The PSYCHAE Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:1161-9.
203. Fouere S, Adjadj L, Pawin H. How patients experience psoriasis: results from a European survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:2-6.
204. De Korte J, Sprangers MA, Mommers FM, Bos JD. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004;9:140-7.
205. Wahl AK, Gjengedal E, Hanestad BR. The bodily suffering of living with severe psoriasis: In-depth interviews with 22 hospitalized patients with psoriasis. *Qual Health Res*. 2002;12:250-61.
206. Richards HL, Fortune DG, Griffiths CE, Main CJ. The contribution of perceptions of stigmatisation to disability in patients with psoriasis. *J Psychosom Res*. 2001;50:11-5.
207. Bobes J, García-Portilla MP, Bascarán MT, Sáiz PA, Bousoño M. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 3.ª ed. Barcelona: Ars Médica; 2004.
208. Montón C, Pérez-Echevarría MJ, Campos R, García-Campayo J, Lobo A. Escalas de ansiedad y depresión de Goldberg: una guía de entrevista eficaz para la detección del malestar psíquico. *Aten Primaria*. 1993;12:345-9.
209. Schneider G, Hockmann J, Stander S, Luger TA, Heuft G. Psychological factors in prurigo nodularis in comparison with psoriasis vulgaris: results of a case-control study. *Br J Dermatol*. 2006;154:61-6.
210. Kilic A, Gulec MY, Gul U, Gulec H. Temperament and character profile of patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22:537-42.
211. Wu Y, Mills D, Bala M. Psoriasis: cardiovascular risk factors and other disease comorbidities. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:373-7.
212. Devrimci-Ozguven H, Kundakci TN, Kumbasar H, Boyvat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14:267-71.
213. Vargas E, Peña ML, Vargas A. Influencia de la ansiedad en diversas patologías dermatológicas. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:637-43.
214. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet*. 2006;367:29-35.
215. Bos JD. Effects of etanercept on quality of life, fatigue, and depression in psoriasis. *Lancet*. 2006;367:6-7.
216. Yeung CK, Chan HHL. Cutaneous adverse effects of lithium: Epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:3-8.
217. Chan HH, Wing Y, Su R, Van Kevel C, Lee S. A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy. *J Affect Disord*. 2000;57:107-13.
218. Organización Mundial de la Salud (OMS) [sede web]. Geneva: OMS; 2010 [Acceso 20 de septiembre de 2010]. El tabaco una prioridad en salud pública. Disponible en: http://www.who.int/tobacco/health_priority/es/index.html
219. Instituto Nacional de Estadística (INE) [sede web]. Madrid: INE; 2010 [Acceso 15 de septiembre de 2010]. Encuesta Europea de Salud (EES) de 2009. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm
220. Instituto Nacional de Estadística (INE) [sede web]. Madrid: INE; 2010 [Acceso 15 de septiembre de 2010]. Encuesta Nacional de Salud (ENS) de 2006. Disponible en: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm
221. Observatorio Español sobre Drogas (OED) [sede web]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2010 [Acceso 21 de septiembre de 2010]. Informe 2009. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Disponible en: <http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/oed-2009.pdf>
222. Banegas JR, Díez L, González J, Villar F, Rodríguez-Artalejo F. La mortalidad atribuible al tabaquismo comienza a descender en España. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:769-71.
223. Orosz Z, Csiszar A, Labinsky N, Smith K, Kaminski PM, Ferdinandy P, et al. Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: role of NAD(P)H oxidase activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292:H130-9.
224. Aicher A, Heeschen C, Mophaut M, Cooke JP, Zheiler AM, Dimmeler S. Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions. *Circulation*. 2003;107:e9007.
225. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Am J Med*. 2007;120:953-9.
226. Zhang X, Wang H, Te-Shao H, Yang S, Wang F. Frequent use of tobacco and alcohol in Chinese psoriasis patients. *Int J Dermatol*. 2002;41:659-62.
227. Bo K, Thoresen M, Dalgard F. Smokers report more psoriasis, but not atopic dermatitis or hand eczema: results from a

- Norwegian population survey among adults. *Dermatology*. 2008;216:40-5.
228. Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol*. 2005;141:1580-4.
 229. 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.
 230. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005;141:1527-34.
 231. Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early-stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol*. 1999;135:1479-84.
 232. 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.
 233. Jiménez Ruiz CA, Fernando Masa J, Sobradillo V, Gabriel R, Miravittles M, Fernández-Fau L, et al. Prevalencia y actitudes sobre tabaquismo en población mayor de 40 años. *Arch Bronconeumol*. 2000;36:241-4.
 234. Organización Mundial de la Salud (OMS) [sede web]. Geneva: OMS; 2010 [Acceso 23 de septiembre de 2010]. Marco de Referencia para la política sobre alcohol en la región europea de la OMS, 2006. Disponible en: http://www.who.int/topics/alcohol_drinking/es/
 235. Robledo de Dios T, Ortega R, Cabezas C, Forés D, Nebot M, Córdoba R. Recomendaciones sobre el estilo de vida. GRUPOS DE EXPERTOS DEL PAPPs. *Aten Primaria*. 2003;32(Supl 2):30-44.
 236. Lomholt G. Psoriasis, prevalence, spontaneous course and genetics: A census study on the prevalence of skin diseases in the Faroe Islands. Copenhagen: CEG Gad; 1963.
 237. Monk BE, Neill SM. Alcohol consumption and psoriasis. *Dermatologica*. 1986;173:57-60.
 238. Chaput JC, Poynard T, Naveau S, Penso D, Durmeyer O, Suplisson D. Psoriasis, alcohol and liver disease. *Br Med J*. 1985;291:25.
 239. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J. Smoking, alcohol and life events related to psoriasis among women. *Br J Dermatol*. 1994;130:473-7.
 240. Higgins EM, Du Vivier AWP. Cutaneous disease and alcohol misuse. *Br Med Bull*. 1994;50:85-97.
 241. Backer RC, Jerrells TR. Recent developments in alcoholism: Immunological aspects. *Recent Dev Alcohol*. 1993;11:249-71.
 242. Wolf R, Wolf D, Ruocco V. Alcohol intake and psoriasis. *Clin Dermatol*. 1999;17:423-30.
 243. Frohm M, Agerberth B, Ahangari G, Ståhle-Bäckdahl M, Lidén S, Wigzell H, et al. The expression of the gene coding for the antibacterial peptide LL-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J Biol Chem*. 1997;272:15258-63.
 244. Ockenfels HM, Nussbaum G, Schneck B, Wagner SN, Haen E, Goos M. The effect of cyclosporine A and FK 506 on the cAMP content in psoriatic keratinocytes. *Skin Pharmacol*. 1996;9:281-8.
 245. Wollina U, Hoffmann A, Prochanau D, Hipler UC, Knöll B, Buslau M, et al. Keratinocyte growth inhibition by streptococcal proteins. *Int J Mol Med*. 1998;1:761-5.
 246. Gerdes S, Zahl VA, Weichenthal M, Mrowietz U. Smoking and alcohol intake in severely affected patients with psoriasis in Germany. *Dermatology*. 2010;220:38-43.
 247. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006;298:321-8.
 248. Huerta C, Rivero E, Rodríguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol*. 2007;143:1559-65.
 249. Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingard E, Stahle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2009;89:492-7.
 250. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, Lauharanta J, Kärkkäinen P. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle-aged men? *BMJ*. 1990;300:780-3.
 251. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Ellis CN. Alcohol intake and treatment responsiveness of psoriasis: a prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:730-2.
 252. Ibrahim G, Waxman R, Helliwell PS. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:1373-8.
 253. Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M. Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:683-91.
 254. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;160:1040-7.
 255. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61:233-9.
 256. Jamshidi F, Bouzari N, Seirafi H, Farnaghi F, Firooz A. The prevalence of psoriatic arthritis in psoriatic patients in Tehran, Iran. *Arch Iran Med*. 2008;11:162-5.
 257. Gisondi P, Girolomoni G, Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. Prevalence of psoriatic arthritis and joint complaints in a large population of Italian patients hospitalised for psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2005;15:279-83.
 258. Pavlica L, Peric-Hajzler Z, Jovelic A, Sekler B, Damjanovic M. Psoriatic arthritis: a retrospective study of 162 patients. *Vojnosanit Pregl*. 2005;62:613-20.
 259. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ, Smith N, Margolis DJ, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:573-7.
 260. Zachariae H, Zachariae R, Blomqvist K, Davidsson S, Molin L, Mork C, et al. Quality of life and prevalence of arthritis reported by 5,795 members of the Nordic Psoriasis Associations. Data from the Nordic Quality of Life Study. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:108-13.
 261. Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, EEUU, 1982-1991. *J Rheumatol*. 2000;27:1247-50.
 262. Salvarani C, Lo Scocco G, Macchioni P, Cremonesi T, Rossi F, Mantovani W, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in Italian psoriatic patients. *J Rheumatol*. 1995;22:1499-503.
 263. Barisic-Drusko V, Dobric I, Pasic A, Payan D, Jukic Z, Basta-Juzbasic A, et al. Frequency of psoriatic arthritis in general population and among the psoriatics in Department of Dermatology. *Acta Derm Venereol. Suppl (Stockh)*. 1994;186:107-8.
 264. Falk ES, Vandbakk O. Prevalence of psoriasis in a Norwegian Lapp population. *Acta Derm Venereol. Suppl (Stockh)*. 1993;182:6-9.
 265. Zanolli MD, Wikle JS. Joint complaints in psoriasis patients. *Int J Dermatol*. 1992;31:488-91.
 266. Biondi C, Scarpa R, Pucino A, Oriente P. Psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatological and rheumatological co-operative clinical report. *Acta Derm Venereol. Suppl (Stockh)*. 1989;146:69-71.

267. Stern RS. The epidemiology of joint complaints in patients with psoriasis. *J Rheumatol.* 1985;12:315-20.
268. 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.
269. Driessen RJ, Boezeman JB, Van de Kerkhof PC, De Jong EM. Cardiovascular risk factors in high-need psoriasis patients and its implications for biological therapies. *J Dermatolog Treat.* 2009;20:42-7.
270. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol.* 2009;160:1048-56.
271. 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.
272. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekblom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:225-30.
273. 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;90:147-51.
274. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schaefer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol.* 2010;162:633-6.
275. Bardazzi F, Balestri R, Baldi E, Antonucci A, De Tommaso S, Patrizi A. Correlation between BMI and PASI in patients affected by moderate to severe psoriasis undergoing biological therapy. *Dermatol Ther.* 2010;23(Suppl 1):S14-S19.
276. Huang YH, Yang LC, Hui RY, Chang YC, Yang YW, Yang CH, et al. Relationships between obesity and the clinical severity of psoriasis in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1035-9.
277. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology.* 2008;216:152-5.
278. Naldi L, Chatenoud L, Belloni A, Peserico A, Balato N, Virgili AR, et al. Medical history, drug exposure and the risk of psoriasis. Evidence from an Italian case-control study. *Dermatology.* 2008;216:125-30.
279. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, Zahger D, Shapiro J, Bonneh DY, et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:506-9.
280. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2007;157:68-73.
281. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med.* 2007;167:1670-5.
282. 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.
283. McGowan JW, Pearce DJ, Chen J, Richmond D, Balkrishnan R, Feldman SR. The skinny on psoriasis and obesity. *Arch Dermatol.* 2005;141:1601-2.
284. Marino MG, Carboni I, De Felice C, Maurici M, Maccari F, Franco E. Risk factors for psoriasis: a retrospective study on 501 outpatients clinical records. *Ann Ig.* 2004;16:753-8.
285. Brauchli YB, Jick SS, Meier CR. Psoriasis and the risk of incident diabetes mellitus: a population-based study. *Br J Dermatol.* 2008;159:1331-7.
286. Gerdes S, Zahl VA, Knopf H, Weichenthal M, Mrowietz U. Comedication related to comorbidities: a study in 1203 hospitalized patients with severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159:1116-23.
287. Cohen AD, Dreier J, Shapiro Y, Vidavsky L, Vardy DA, Davidovici B, et al. Psoriasis and diabetes: a population-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:585-9.
288. Cohen AD, Weitzman D, Dreier J. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:23-6.
289. Bajaj DR, Mahesar SM, Devrajani BR, Iqbal MP. Lipid profile in patients with psoriasis presenting at Liaquat University Hospital Hyderabad. *J Pak Med Assoc.* 2009;59:512-5.
290. Akhyani M, Ehsani AH, Robati RM, Robati AM. The lipid profile in psoriasis: a controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:1330-2.
291. Tekin NS, Tekin IO, Barut F, Sipahi EY. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm.* 2007;2007:78454.
292. Farshchian M, Zamanian A, Farshchian M, Monsef AR, Mahjub H. Serum lipid level in Iranian patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:802-5.
293. Reynoso-von DC, Martínez-Abundis E, Balcazar-Muñoz BR, Bustos-Saldana R, González-Ortiz M. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:882-5.
294. Piskin S, Gurkok F, Ekuklu G, Senol M. Serum lipid levels in psoriasis. *Yonsei Med J.* 2003;44:24-6.
295. Raychaudhuri SK, Chatterjee S, Nguyen C, Kaur M, Jialal I, Raychaudhuri SP. Increased Prevalence of the Metabolic Syndrome in Patients With Psoriatic Arthritis. *Metab Syndr. Relat Disord.* 2010;8:331-4.
296. Arias S, Ruiz JC, Girón MS, Almazán F, Naranjo R. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con psoriasis grave. *Actual Med.* 2009;94:12-7.
297. Cohen AD, Dreier J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:561-5.
298. Makredes M, Robinson D Jr, Bala M, Kimball AB. The burden of autoimmune disease: a comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:405-10.
299. Zachariae R, Zachariae CO, Lei U, Pedersen AF. Affective and sensory dimensions of pruritus severity: associations with psychological symptoms and quality of life in psoriasis patients. *Acta Derm Venereol.* 2008;88:121-7.
300. Schmitt JM, Ford DE. Role of depression in quality of life for patients with psoriasis. *Dermatology.* 2007;215:17-27.
301. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology.* 2006;212:123-7.
302. Yang Y, Koh D, Khoo L, Nyunt SZ, Ng V, Goh CL. The psoriasis disability index in Chinese patients: contribution of clinical and psychological variables. *Int J Dermatol.* 2005;44:925-9.
303. Akay A, Pekcanlar A, Bozdogan KE, Altintas L, Karaman A. Assessment of depression in subjects with psoriasis vulgaris and lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16:347-52.
304. Scharloo M, Kaptein AA, Weinman J, Bergman W, Vermeer BJ, Rooijmans HGM. Patients' illness perceptions and coping as predictors of functional status in psoriasis: a 1-year follow-up. *Br J Dermatol.* 2000;142:899-907.
305. Jin Y, Yang S, Zhang F, Kong Y, Xiao F, Hou Y, et al. Combined effects of HLA-Cw6 and cigarette smoking in psoriasis vulgaris: a hospital-based case-control study in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:132-7.
306. Favato G. High incidence of smoking habit in psoriatic patients. *Am J Med.* 2008;121:e17.