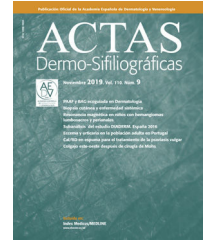




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



COMUNICACIÓN BREVE

[Artículo traducido] Marcadores indirectos de NETs (trampas extracelulares de neutrófilos) en pacientes con psoriasis: asociación con gravedad y comorbilidades



J. Arroyo-Andrés ^{a,*}, A. Gotor Rivera ^a, B. Díaz-Benito ^b, A. Moraga ^b,
I. Lizasoain Hernández ^b y R. Rivera-Díaz ^a

^a Department of Dermatology, 12 de Octubre University Hospital, Madrid, España

^b Department of Pharmacology and Toxicology, Complutense Medical School, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

Recibido el 1 de julio de 2024; aceptado el 20 de octubre de 2024

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Riesgo
cardiovascular;
Artritis psoriásica;
TNE;
Trampas
extracelulares de
neutrófilos;
Mieloperoxidasa

Resumen Los pacientes con psoriasis presentan niveles más elevados de trampas extracelulares de neutrófilos que los controles sanos. La psoriasis a menudo se asocia con otras comorbilidades como las enfermedades cardiovasculares. Se realizó un estudio prospectivo en pacientes con psoriasis. Se incluyeron 39 pacientes. La mieloperoxidasa, elastasa de neutrófilos y el ADN de doble cadena fueron significativamente más altas en los pacientes con psoriasis grave-moderada frente a leve. La mieloperoxidasa también fue significativamente mayor en pacientes con riesgo cardiovascular moderado- alto frente a bajo ($p=0,01$). Los pacientes con artritis psoriásica tienen niveles de mieloperoxidasa más altos en comparación con los que no tienen artritis ($p=0,048$). La mieloperoxidasa también se correlacionó significativamente ($p=0,0375$) con el índice de masa corporal de los pacientes. La detección de las trampas extracelulares de neutrófilos a través de marcadores indirectos está relacionada con la gravedad de la psoriasis. Además, la mieloperoxidasa podría ser útil como biomarcador de comorbilidades. © 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Psoriasis;
Cardiovascular risk;
Psoriatic arthritis;
NETs;

Neutrophil Extracellular Trap (NET) Markers in Psoriasis: Linking With Disease Severity and Comorbidities

Abstract Psoriatic patients have shown higher levels of neutrophil extracellular traps (NETs) vs healthy controls. Psoriasis is often associated with other comorbidities such as cardiovascular disease. An increase in indirect markers of NETs has been found in patients with increased

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.076>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.a.jorge@hotmail.com (J. Arroyo-Andrés).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.09.006>

0001-7310/© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Neutrophil extracellular traps; Myeloperoxidase

cardiovascular events in patients without psoriasis. We conducted a prospective observational study with psoriatic patients. A total of 39 of patients were included. Myeloperoxidase, neutrophil elastase and double-stranded DNA were significantly higher in patients with severe-to-moderate vs mild psoriasis. Myeloperoxidase was also significantly higher in patients of moderate high vs low cardiovascular risk ($p = .01$) in patients with mild psoriasis. Patients with psoriatic arthritis show higher myeloperoxidase levels higher vs those without arthritis ($p = .048$). Myeloperoxidase was also significantly correlated ($p = .0375$) with the patients' BMI. The detection of NETs through indirect markers (myeloperoxidase, neutrophil elastase and double-stranded DNA) is associated with the severity of psoriasis. In addition, myeloperoxidase can be useful in psoriatic patients as biomarkers of comorbidities.

© 2025 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a casi el 2% de la población¹. Además de la afectación cutánea, los pacientes con psoriasis suelen asociar otras enfermedades como artritis psoriásica (PsA), síndrome metabólico o enfermedad cardiovascular.

Aunque inicialmente se vinculó a una mayor prevalencia de otros factores de riesgo cardiovascular, se ha planteado la hipótesis de que la psoriasis podría comportarse como un factor de riesgo cardiovascular independiente, especialmente en pacientes jóvenes con psoriasis grave².

Identificar a los pacientes con psoriasis y alto riesgo cardiovascular permitiría implementar estrategias de prevención temprana. Con este fin, en los últimos años se han estudiado múltiples biomarcadores³ o modalidades de diagnóstico por imagen⁴, siendo estas últimas técnicas difíciles de generalizar a todos los pacientes.

Diversas observaciones han convencido a los investigadores de que las células T (y en particular, las Th17) son cruciales en la patogénesis de la psoriasis. Aunque los neutrófilos están presentes en las lesiones psoriásicas, su posible implicación en la patogenia de la enfermedad no está clara⁵. El papel de la inmunidad innata en la patogenia de la psoriasis es cada vez más importante, y se ha sugerido un sistema integrado de inmunidad innata y adaptativa⁶.

Los neutrófilos son componentes importantes de la inmunidad innata y una defensa primaria frente a las infecciones microbianas. Las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) se describieron por primera vez en 2004. La NETosis es un tipo de muerte celular programada como la apoptosis o la necrosis, en la que los neutrófilos, tras descondensar su cromatina, la expulsan al medio extracelular formando redes tridimensionales de cromatina. La presencia de NETosis puede detectarse directamente mediante tinción inmunohistoquímica en tejido/células circulantes o indirectamente mediante la detección de biomarcadores en sangre por ELISA⁷.

Aunque inicialmente se pensó que la función principal de las NETs era atrapar y eliminar patógenos, se ha observado la formación de NETs durante enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades autoinmunes o trombosis⁸. Se han

observado niveles más elevados de NETs en otras enfermedades cutáneas como la hidradenitis supurativa⁹, o el pioderma gangrenoso¹⁰.

Por otra parte, enfermedades que presentan una intensa cascada inflamatoria y fenómenos de inmunotrombosis, como la COVID-19, pueden presentar erupciones cutáneas que han mostrado la presencia de neutrófilos, lo que a su vez sugiere la presencia de NETosis¹¹. De hecho, se ha planteado la hipótesis de que la NETosis desempeña un papel en los vínculos fisiopatológicos compartidos entre las comorbilidades de la COVID-19 y la psoriasis¹².

Estudios prospectivos han hallado niveles más elevados de ADN de doble cadena (dsDNA) en pacientes con mayor incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento a 2 años¹³.

Los niveles elevados de marcadores NETs, como el dsDNA, se han asociado de forma independiente con la aterosclerosis coronaria grave¹⁴.

En la aterosclerosis, tanto el proceso de desarrollo de la lesión aterosclerótica como la aterotrombosis se han relacionado con las NETs. En modelos murinos de aterosclerosis, el bloqueo de la formación de NETs redujo el tamaño de las placas y la aparición de trombosis, lo que sugiere un papel significativo de las NETs en la patogenia¹⁵.

En comparación con los controles sanos, los pacientes con psoriasis en placas presentan marcadores indirectos de NETs —mieloperoxidasa (MPO) y elastasa de neutrófilos (NE)— más elevados^{16,17}. Además, Hu et al.¹⁸ observaron que el número de células NETóticas en sangre periférica era mayor en pacientes con psoriasis frente a controles sanos. Asimismo, las células aumentaban en función de la gravedad, medida mediante la escala PASI (*Psoriasis Area Severity Index*). Sin embargo, en este caso no se estudiaron marcadores indirectos de NETs.

No se han comunicado estudios sobre la asociación de NETs con las comorbilidades frecuentemente asociadas a pacientes psoriásicos.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional prospectivo con pacientes psoriásicos no sometidos a tratamiento sistémico

tratados en el servicio de dermatología de nuestro hospital. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Médica de nuestro hospital, y todos los pacientes dieron su consentimiento informado antes de su inclusión.

Se recogieron las características demográficas de los pacientes, y se cuantificó la gravedad de la psoriasis mediante la escala PASI, considerando psoriasis leve PASI < 7 y psoriasis moderada-grave PASI ≥ 7 ¹⁹, y la escala *Physicians' Global Assessment* (PGA) (0-4), considerando psoriasis leve PGA 1-2 y la psoriasis moderada-grave, PGA 3-4. El riesgo cardiovascular de los pacientes se cuantificó mediante SCORE2 (*European Society of Cardiology* [ESC]) y los pacientes se clasificaron como riesgo cardiovascular leve y moderado-alto según esta escala²⁰.

Tras obtener plasma pobre en plaquetas a partir de muestras de sangre venosa, se realizaron pruebas de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas para medir los niveles de tres biomarcadores diferentes de NETs: dsDNA, MPO y NE.

Se utilizaron medias y desviaciones estándar para las variables continuas con distribución normal. Para las variables continuas no distribuidas normalmente se usaron medianas con rangos intercuartílicos. Las inferencias sobre variables cuantitativas se realizaron mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, según la normalidad. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

En total se incluyeron 39 pacientes. Las características clínicas se muestran en la [tabla 1](#).

Los marcadores indirectos de NETs no se relacionaron con la gravedad de la psoriasis según la escala PASI ($p=0,61$). Sin embargo, al cuantificar la gravedad de la psoriasis con la escala PGA, MPO, NE y dsDNA fueron significativamente más elevados en los pacientes con psoriasis moderada-grave (PGA 3-4) frente a psoriasis leve (PGA 1-2) ([fig. 1](#)). Los marcadores indirectos tampoco se relacionaron con el área de superficie corporal afectada (BSA).

Los pacientes con riesgo cardiovascular moderado-alto presentan MPO significativamente mayor ($p=0,0076$) que aquellos de riesgo bajo, así como una elastasa de neutrófilos mayor, aunque no estadísticamente significativa ($p=0,0548$).

La MPO también fue significativamente mayor en pacientes con riesgo cardiovascular moderado-alto frente a bajo ($p=0,01$) en pacientes con psoriasis leve (PGA 1-2). Sin embargo, no se hallaron diferencias en pacientes con PGA 3-4.

Los pacientes con psoriasis y PsA asociada presentan niveles más altos de MPO (71,67) frente a aquellos sin artritis 43,98 ($p=0,048$). Se compararon las características de ambos grupos con y sin artritis asociada, sin encontrar diferencias significativas en ninguna variable (gravedad, riesgo cardiovascular...).

La MPO también se correlacionó significativamente ($p=0,0375$) con el índice de masa corporal de los pacientes. El resto de las comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular, como tabaquismo, diabetes mellitus, dislipidemia, no se relacionaron con ninguno de los marcadores indirectos.

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes

Características basales	
N	39
Edad (años), m (DE)	48,33 (13,44)
Sexo	
Masculino	23 (59%)
Femenino	16 (41%)
Duración de la psoriasis (años), m (DE)	16,26 (13,64)
Tiempo transcurrido desde el último brote (meses), m (DE)	8,10 (19,01)
IMC (kg/m ²), m (DE)	29,95 (6,38)
IMC	
Normal	9 (24%)
Sobrepeso	11 (27%)
Obesidad	19 (49%)
Tipo de psoriasis, n (%)	
Placas	32 (82%)
Guttata	1 (2%)
Psoriasis pustulosa generalizada	3 (8%)
Psoriasis pustulosa palmoplantar	3 (8%)
Artritis psoriásica, n (%)	
No	27 (69%)
Sí	12 (31%)
Diabetes mellitus, n (%)	
No	32 (81%)
Sí	7 (19%)
Fumador, n (%)	
No	20 (52%)
Sí	19 (48%)
HTA, n (%)	
No	25 (64%)
Sí	14 (36%)
Dislipidemia, n (%)	
No	22 (57%)
Sí	17 (43%)
Riesgo cardiovascular SCORE2 (ESC), n (%)	
Bajo	17 (44%)
Moderado/alto	22 (56%)
PASI basal, m (DE)	13,74 (9,20)
Gravedad de la psoriasis PGA, n (%)	
Leve (PGA 1-2)	25 (64%)
Moderada-severa (PGA 3-4)	14 (36%)

Discusión

Con base en nuestros resultados, la detección de NETs mediante marcadores indirectos (MPO, NE, dsDNA) podría estar relacionada con la gravedad según la escala PGA, pero no según la escala PASI. Estudios anteriores no encontraron ninguna asociación entre los marcadores indirectos de NETs y la gravedad^{16,21}.

En nuestro estudio observamos que varios pacientes con variantes localizadas graves de psoriasis y baja puntuación PASI tenían niveles de NETs en sangre similares a los pacien-

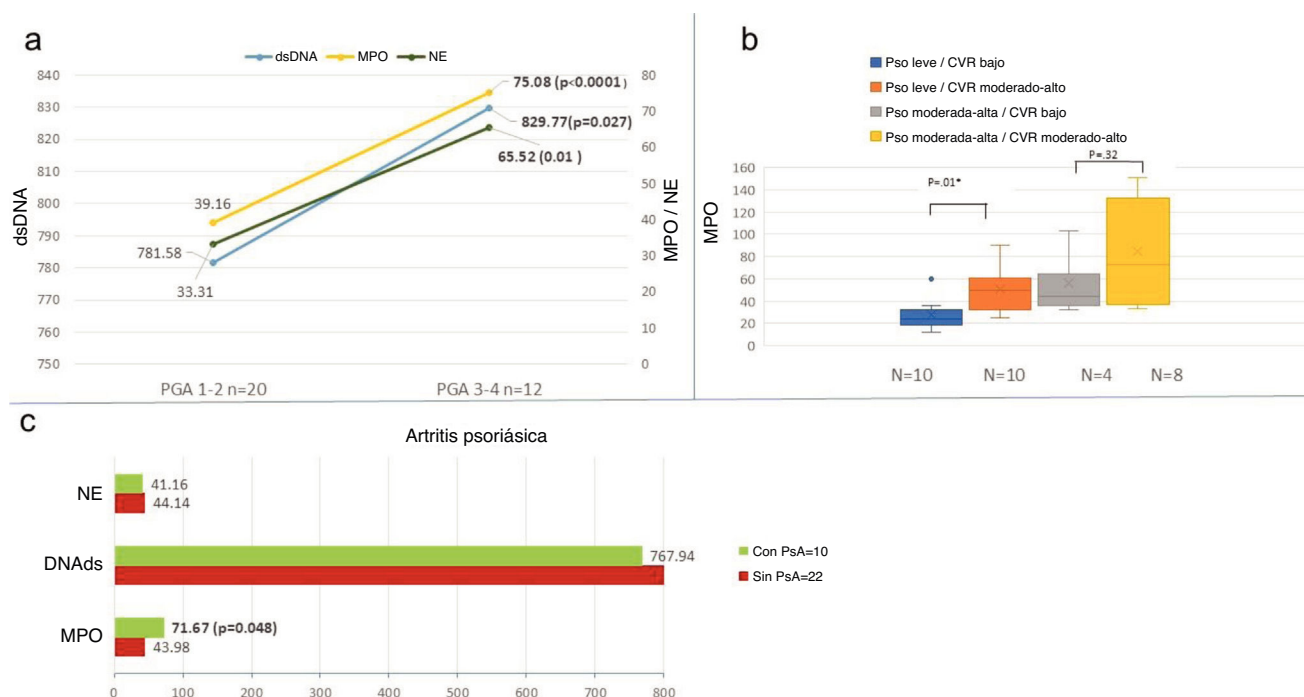


Figura 1 Marcadores indirectos de las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) en psoriasis.

(a) Marcadores indirectos de NETs según la gravedad de la psoriasis (PGA): Este panel muestra los marcadores indirectos de NETs —mieloperoxidasa (MPO, amarillo), elastasa de neutrófilos (NE, verde) y ADN de doble cadena (dsDNA, azul)— en pacientes con psoriasis en placas. Los datos se estratifican según la gravedad de la enfermedad mediante la escala *Physicians' Global Assessment* (PGA): psoriasis leve (PGA 1-2) frente a psoriasis moderada-grave (PGA 3-4). Se muestran las medias y los valores de p, con «n» indicando el número de pacientes en cada grupo.

(b) Niveles de mieloperoxidasa (MPO) según la gravedad de la psoriasis y el riesgo cardiovascular (SCORE2): Este diagrama de cajas ilustra los niveles de MPO en pacientes con psoriasis en placas, clasificados según la gravedad de la psoriasis (PGA) y el riesgo cardiovascular (CVR) evaluado mediante SCORE2. Los grupos se definen como: psoriasis leve con CVR bajo (azul), psoriasis leve con CVR moderado-alto (naranja), psoriasis moderada-grave con CVR moderado-alto (amarillo), y psoriasis moderada-grave con CVR bajo (gris).

(c) Marcadores indirectos de NETs según asociación con artritis psoriásica (PsA): Este panel presenta medias y valores p para MPO, NE y dsDNA en pacientes con psoriasis en placas. Los datos se diferencian según la presencia (verde) o ausencia (rojo) de PsA.

tes con formas muy extensas y puntuaciones elevadas en PASI.

Consideramos la detección de NETs como un marcador indirecto de la intensidad inflamatoria de las lesiones cutáneas. Sin embargo, los niveles de NETs podrían no estar específicamente relacionados con la superficie corporal afectada.

La diferencia hallada entre ambas escalas de gravedad refuerza la posibilidad de subestimar la gravedad de la enfermedad con la escala PASI en variantes de psoriasis localizada o en aquellas cuya superficie corporal afectada es mínima, lo que corresponde a puntuaciones PASI bajas. No obstante, estos pacientes pueden presentar inflamación moderada o intensa. En estos casos, las NETs pueden comportarse como un biomarcador interesante en la toma de decisiones terapéuticas.

Además, en nuestros pacientes también hemos observado que la presencia de PsA se asociaba a niveles más elevados de MPO. Estos datos concuerdan con estudios anteriores que también hallaron niveles más elevados de otros marcadores indirectos de NETs en pacientes con PsA (como los complejos DNA-MPO)²². Dado que nuestra muestra es limi-

tada, no hemos podido establecer un punto de corte de MPO que indique la presencia de artritis.

En cuanto al riesgo cardiovascular, MPO podría comportarse como biomarcador de riesgo cardiovascular, al menos en pacientes con psoriasis leve (PGA 1-2). Se ha estudiado el papel de las NETs como biomarcador de riesgo cardiovascular en otras afecciones, como la gota, sin encontrar diferencia²³. Sin embargo, su posible asociación con pacientes psoriásicos no había sido estudiada, o al menos publicada, hasta la fecha.

Con base en los hallazgos de nuestro estudio, consideramos que los marcadores indirectos de NETs, especialmente MPO, pueden ser útiles como biomarcadores de comorbilidades como PsA y riesgo cardiovascular en pacientes psoriásicos, al menos en casos leves.

Además, estos marcadores indirectos podrían ayudar a los clínicos en la toma de decisiones terapéuticas, especialmente al identificar pacientes con otras comorbilidades o con inflamación severa a pesar de presentar una superficie corporal afectada mínima.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, incluyendo el pequeño tamaño de la muestra. Para confirmar estos

resultados preliminares, se necesitan estudios más amplios que puedan considerar los factores de riesgo cardiovascular. Además, las escalas de riesgo cardiovascular actuales no están diseñadas específicamente para pacientes con psoriasis, lo que pone de manifiesto la necesidad de futuras investigaciones para establecer valores de referencia y puntos de corte. También son esenciales estudios prospectivos con mayor número de pacientes y períodos de seguimiento más prolongados para investigar cómo los tratamientos sistémicos de la psoriasis podrían modificar los niveles de NETs.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386:983–94.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.14.1735> [PMID: 17032986].
- Colaco K, Lee KA, Akhtari S, Winer R, Welsh P, Sattar N, et al. Targeted metabolomic profiling and prediction of cardiovascular events: a prospective study of patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:1429–35.
- Gonzalez-Cantero A, Reddy AS, Dey AK, Gonzalez-Cantero J, Munger E, Rodante J, et al. Underperformance of clinical risk scores in identifying imaging-based high cardiovascular risk in psoriasis: results from two observational cohorts. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29:591–8.
- Di Domizio J, Gilliet M. Psoriasis caught in the NET. *J Invest Dermatol*. 2019;139:1426–9.
- van de Kerkhof PC. From empirical to pathogenesis-based treatments for psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2022;142:1778–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2022.01.014> [Epub 3 March 2022; PMID: 35249726].
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303:1532–5, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1092385> [PMID: 15001782].
- Zawrotniak M, Rapala-Kozik M. Neutrophil extracellular traps (NETs) – formation and implications. *Acta Biochim Pol*. 2013;60:277–84.
- Oliveira CB, Byrd AS, Okoye GA, Kaplan MJ, Carmona-Rivera C. Neutralizing anti-DNase 1 and -DNase 1L3 antibodies impair neutrophil extracellular traps degradation in hidradenitis suppurativa. *J Invest Dermatol*. 2023;143:57–66.
- Li S, Ying S, Wang Y, Lv Y, Qiao J, Fang H. Neutrophil extracellular traps and neutrophilic dermatosis: an update review. *Cell Death Discov*. 2024;10:18.
- Herrero-Moyano M, Capusan TM, Andreu-Barasoain M, Alcántara-González J, Ruano-Del Salado M, Sánchez-Largo Uceda ME, et al. A clinicopathological study of eight patients with COVID-19 pneumonia and a late-onset exanthema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e460–4.
- Llamas-Velasco M, Ovejero-Merino E, Salgado-Boquete L. Obesidad: factor de riesgo para psoriasis y COVID-19 [Obesity – a risk factor for psoriasis and COVID-19]. *Actas Dermosifiliogr*. 2021;112:489–94.
- Langseth MS, Opstad TB, Bratseth V, Solheim S, Arnesen H, Pettersen AA, et al. Markers of neutrophil extracellular traps are associated with adverse clinical outcome in stable coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:762–9.
- Borissoff JI, Joosen IA, Versteilen MO, Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, et al. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis and a prothrombotic state. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:2032–40.
- Mostafa MN, Osama M. The implications of neutrophil extracellular traps in the pathophysiology of atherosclerosis and atherothrombosis. *Exp Biol Med*. 2020;245:1376–84.
- Naik HB, Natarajan B, Stansky E, Ahlman MA, Teague H, Salahuddin T, et al. Severity of psoriasis associates with aortic vascular inflammation detected by FDG PET/CT and neutrophil activation in a prospective observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:2667–76.
- Cao LY, Soler DC, Debanne SM, Grozdev I, Rodriguez ME, Feig RL, et al. Psoriasis and cardiovascular risk factors: increased serum myeloperoxidase and corresponding immunocellular overexpression by Cd11b(+) CD68(+) macrophages in skin lesions. *Am J Transl Res*. 2013;6:16–27.
- Hu SC, Yu HS, Yen FL, Lin CL, Chen GS, Lan CC. Neutrophil extracellular trap formation is increased in psoriasis and induces human β -defensin-2 production in epidermal keratinocytes. *Sci Rep*. 2016;6:31119.
- Llamas-Velasco M, de la Cueva P, Notario J, Martínez-Pilar L, Martorell A, Moreno-Ramírez D. Moderate psoriasis: a proposed definition. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:911–7.
- SCORE2 Working Group and ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42:2439–54.
- Cao LY, Soler DC, Debanne SM, Grozdev I, Rodriguez ME, Feig RL, et al. Psoriasis and cardiovascular risk factors: increased serum myeloperoxidase and corresponding immunocellular overexpression by Cd11b(+) CD68(+) macrophages in skin lesions. *Am J Transl Res*. 2013;6:16–27.
- Li B, Li G, Yang X, Song Z, Wang Y, Zhang Z. NETosis in psoriatic arthritis: serum MPO-DNA complex level correlates with its disease activity. *Front Immunol*. 2022;13:911347.
- Vedder D, Gerritsen M, Duvvuri B, van Vollenhoven RF, Nurmohamed MT, Lood C. Neutrophil activation identifies patients with active polyarticular gout. *Arthritis Res Ther*. 2020;22:148.