

ACTAS Derma-Sifiliográficas

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



Ustekinumab y seguridad cardiovascular

J.C. Ruiz-Carrascosa

Especialista de Área de Dermatología. Coordinador Unidad de Psoriasis. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada. España.

PALABRAS CLAVE

Ustekinumab;
MACES;
Psoriasis;
Seguridad
cardiovascular

KEYWORDS

Ustekinumab;
Major cardiovascular
events;
Psoriasis;
Cardiovascular safety

Resumen Los pacientes con psoriasis presentan un riesgo incrementado de accidentes cardiovasculares, y existe una correlación entre los fenómenos inmunológicos que ocurren en la psoriasis y otros procesos inflamatorios crónicos, como la ateromatosis. La aparición de eventos adversos cardiovasculares mayores en pacientes con psoriasis en placas en tratamiento con ustekinumab ha producido alarma en algunos autores; sin embargo, un análisis detallado de los estudios realizados confirma la seguridad cardiovascular de ustekinumab.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Ustekinumab and Cardiovascular Safety

Abstract Patients with psoriasis have an increased risk of cardiovascular events, and there is evidence of a correlation between the immune processes that occur in psoriasis and those seen in other chronic inflammatory disorders such as atheromatous disease. The occurrence of major cardiovascular events in patients with plaque psoriasis being treated with ustekinumab caused alarm among some researchers, but a thorough analysis of the findings to date has confirmed the cardiovascular safety of this agent.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jcruiz@arrakis.es

Introducción

La psoriasis (Ps) es una enfermedad inflamatoria crónica y recidivante que afecta principalmente a la piel y sus anejos. Es un proceso poligénico de alta prevalencia, pues afecta entre el 1-3% de la población, con más de 125 millones de personas con Ps en todo el mundo¹⁻³. Desde hace mucho tiempo, se ha reconocido la artropatía psoriásica como una manifestación de la enfermedad, causante de importantes limitaciones en la vida de los pacientes^{4,5}; desde hace pocos años, la Ps se ha vinculado a otros estados patológicos, fundamentalmente, a procesos que incrementan el riesgo cardiovascular (CV) en pacientes con Ps^{6,7}, como ocurre en otras enfermedades inflamatorias crónicas como el lupus eritematoso o la artritis reumatoide. Sin embargo, no es nueva la asociación de la Ps con algunos factores de riesgo CV como la obesidad, el tabaquismo, la dislipemia e incluso un incremento de la mortalidad en pacientes hospitalizados graves⁸. El conocimiento de la fisiopatología de la Ps, en la que están implicados los linfocitos Th1 y Th17, que liberan gran cantidad de citocinas⁹ (factor de necrosis tumoral [TNF]- α , interleucina [IL]-8, IL-6, IL-17, IL-1, IL-23) responsables de la formación de las lesiones de Ps, además de permitir el diseño de nuevos fármacos, que bloquean estos mediadores inflamatorios con muy buenos resultados clínicos, ha puesto de manifiesto que algunas de las citocinas implicadas en la patogenia de la Ps también lo están en la enfermedad CV¹⁰.

En los países desarrollados, la situación actual de “bienestar” origina que una parte importante de la población presente enfermedades o factores de riesgo CV, obesidad, hipertensión, diabetes, dislipemia; con frecuencia, se presentan de forma asociada (síndrome metabólico), potenciándose el riesgo CV¹¹. Los pacientes con síndrome metabólico presentan un riesgo 2,59 veces mayor de tener un accidente CV en los próximos 10 años¹².

La prevalencia del síndrome metabólico varía en los diferentes países, dependiendo del grado de desarrollo y hábitos socioalimentarios; así, en EE. UU., alcanza al 25% de la población¹³; en España, llegaría al 20%¹⁴. Diferentes estudios afirman que los pacientes con Ps presentan una mayor prevalencia de síndrome metabólico que la población general. Gisondi¹⁵, utilizando los criterios de la ATP-III, encuentra una prevalencia del 30,1%, en relación con el 20,6% del grupo control tras estudiarlos por edad y sexo. Sommer¹⁶, utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud, establece una *odds ratio* de 5,29 para los pacientes con Ps. Según nuestra experiencia¹⁷, los pacientes con Ps presentan en un 40% criterios de síndrome metabólico, según la ATP-III con una *odds ratio* similar al estudio de Sommer.

Además de los elementos que conforman el síndrome metabólico, hay otros factores de riesgo, como el tabaquismo y el consumo de alcohol. Estos hábitos estarían incrementados en los pacientes con Ps. Poikolainen et al¹⁸ determinaron que los pacientes hospitalizados debido a la Ps presentaban un consumo más elevado de alcohol, y esto se relacionaba con una mayor mortalidad. En estudios comparativos del consumo de alcohol en pacientes con Ps u otras dermatosis, la prevalencia era de 18% en los pacientes con Ps frente a sólo un 2% en las otras patologías¹⁹.

Otros estudios han relacionado el alcohol con el riesgo de desarrollar Ps, asociando el consumo excesivo del mismo con un incremento de 2,55 veces mayor de padecer Ps²⁰. Tradicionalmente, se sabe que el consumo moderado de algunas bebidas alcohólicas tiene un efecto cardioprotector debido a mecanismos de vasodilatación inducida por el alcohol y por contener polifenoles y otras sustancias antioxidantes, que actuarían de forma positiva inhibiendo la ateromatosis, pero su abuso incrementa la enfermedad CV y la mortalidad²¹.

El consumo de tabaco es mayor en los pacientes con Ps²⁰, asociándose el mayor consumo de tabaco con la gravedad de la Ps²², posiblemente, en relación con los trastornos de ansiedad y depresión que, con frecuencia, presentan estos pacientes²³. La experiencia nos demuestra que al incremento del consumo de tabaco le sigue un empeoramiento de las lesiones de Ps; esto se debe, en parte, al incremento de factores oxidativos y a la propia acción de la nicotina, que es capaz de alterar la respuesta inmune innata y adaptativa²⁴, incrementándose la secreción de citocinas tipo Th1 por las células dendríticas²⁵, y acelera la diferenciación de los queratinocitos²⁶. La relación entre consumo de tabaco y riesgo CV está plenamente establecida²⁷, tanto por los fenómenos de vasoconstricción, como por el incremento de la ateromatosis.

Los elevados niveles de homocisteína son un factor de riesgo CV independiente²⁸, por ser un elemento protrombótico que incrementa el riesgo de trombosis (venosa, infarto de miocardio, ictus) y embolia pulmonar, sobre todo asociado a otros factores aterogénicos como el tabaco, la hipertensión o la hiperlipidemia. Malerba²⁹, en un estudio con 40 pacientes con Ps, determinó valores más elevados de homocisteína que se correlacionaban con los valores del Psoriasis Area Severity Index, y asociada a cifras inferiores de ácido fólico.

Existe una correlación entre valores bajos de ácido fólico, vitamina B₆, B₁₂, con niveles elevados de homocisteína en pacientes con Ps; estos bajos niveles pueden ser debidos a un incremento del consumo por el recambio celular acelerado³⁰, por una disminución en la absorción por inflamación de la mucosa digestiva³¹ o por el tratamiento con metotrexato (MTX). Según algunos estudios, la suplementación con ácido fólico disminuiría el riesgo CV³², aunque podría reducir la eficacia del tratamiento con MTX³³.

Los pacientes con Ps presentan elevación de los parámetros inflamatorios, fibrinógeno³⁴, el dímero D o la proteína C reactiva, correlacionándose con la actividad de la enfermedad. Estos parámetros también se encuentran elevados en los pacientes con ateromatosis o con síndrome metabólico. Se ha comprobado cómo la inflamación crónica, puesta de manifiesto en este caso por el incremento de reactantes de fase aguda, juega un papel importante en la disfunción endotelial, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina que, además de ser un elemento clave en la patogenia del síndrome metabólico, de la obesidad abdominal y la diabetes, es por sí misma un factor de riesgo CV, encontrado con frecuencia en pacientes psoriásicos³⁵.

Los valores elevados de ácido úrico son frecuentes en los pacientes con Ps; se asocia con un aumento del catabolismo de las purinas, secundario a la hiperproliferación celu-

lar. En algunos artículos, asocian la hipertrigliceridemia, la hipercolesterolemia, la obesidad y la alteración renal con la presencia de hiperuricemia en pacientes con Ps³⁶. Aquéllos que son tratados de la hiperuricemia mejoran la Ps. La hiperuricemia se asocia, por sí misma, con un incremento de la morbilidad CV³⁷. Algunos tratamientos empleados en la Ps, como el acitretino, incrementan el ácido úrico³⁸.

Aunque la patogenia de la Ps no es del todo conocida, la activación de los linfocitos T juega un papel muy importante en la estimulación de la proliferación de los queratinocitos y la hiperplasia epidérmica. Se liberan citocinas del perfil Th1, como TNF- α , IL-2 o interferón γ , y los propios queratinocitos activados producen IL-8, IL-6, factor de crecimiento transformante α y β . El propio TNF- α induce nuevas citocinas, la presencia de moléculas de adhesión y un incremento de la óxido nítrico sintetasa³⁹. El resultado de esta activación inflamatoria es la formación de la placa psoriásica y, por todo ello, las dos dianas terapéuticas empleadas más recientemente en el tratamiento de la Ps han sido los linfocitos T (efalizumab, alefacept) y el TNF- α (infliximab, adalimumab, etanercept). El conocimiento reciente del papel de otras citocinas ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos, como el ustekinumab (UST), que bloquea la IL-12 y la IL-23.

Influencia de los tratamientos biológicos en la enfermedad cardiovascular

Los tratamientos sistémicos de la Ps actúan modificando el curso de la enfermedad, pero también interaccionan de forma positiva o negativa con otras patologías que puedan estar asociadas a la misma. Fármacos como el acitretino, la ciclosporina o el MTX pueden agravar alguno de los factores del síndrome metabólico. Por otro lado, se ha descrito una disminución de riesgo CV en pacientes con Ps o con artritis reumatoide tratados con MTX⁴⁰, e incluso una mejoría en casos de insuficiencia cardíaca⁴¹. Los nuevos fármacos biológicos actúan sobre dianas más específicas de la enfermedad; dianas que, en ocasiones, son comunes en la Ps y en el síndrome metabólico, por lo que, en teoría, deberían mejorar ambos procesos; así, en pacientes con artritis reumatoide, se ha constatado que los fármacos anti-TNF- α reducen los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular⁴². Los efectos, sobre los componentes del síndrome metabólico son controvertidos; se ha constatado que los anti-TNF- α , pueden inducir aumento de peso⁴³ o, en algunos casos aislados, alteraciones de la glucemia^{44,45}. Y en sentido opuesto, los tratamientos con anti-TNF- α disminuyen los niveles de homocisteína, mejoran la función endotelial, reducen los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva y la IL-6, con reducción de los eventos CV^{46,47}. La IL-12 y la IL-23 se han implicado como mediadores potenciales de la aterogénesis⁴⁸. En modelos murinos, la administración de IL-12 promueve la aterogénesis⁴⁹, mientras que la inactivación genética de IL-12/23p40 o el bloqueo de IL-12 o IL-17A inhibe la aterogénesis^{50,51}. Sin embargo, en humanos estos modelos no han sido establecidos y el efecto antiaterogénico del bloqueo de IL-12/23 no ha sido evaluado en los estudios realizados con UST.

Seguridad cardiovascular del ustekinumab

La mayor parte de los datos sobre seguridad de UST provienen de los ensayos clínicos: uno de fase II⁵², dos estudios de fase III (PHOENIX 1 y 2)^{53,54} y un ensayo comparativo frente a etanercept (estudio ACCEPT)⁵⁵.

La población expuesta al tratamiento en estos estudios fue de un total de 3.219 pacientes; en ella, no se observaron alteraciones de la glucemia ni de la hemoglobina glicosilada. Los valores de la presión arterial no se modificaron con el tratamiento, no manifestando diferencias frente a placebo. En relación con los valores lipídicos, se produce un ligero incremento de los mismos, tanto de triglicéridos como de colesterol total, a expensas del LDL y HDL, manteniéndose el cociente de los mismos, por lo que no se considera un incremento de la aterogenicidad^{53,54}.

Gordon et al⁵⁶ presentaron en el año 2009, en el Congreso Europeo de Dermatología, un análisis de los datos de los ensayos en fase II y III (2.316 pacientes expuestos), destacando la aparición de cinco casos de eventos adversos CV mayores (MACE: infarto de miocardio, ataque cerebral, muerte por accidente CV), tres de los eventos en fase II y dos eventos en fase III en una proporción de 1,23/100 pacientes/año, frente a ninguno en el grupo placebo. Sin embargo, no se produce una acumulación de la toxicidad con el tiempo de exposición, y los MACE son menores que los esperados en la población general, usando la base de datos de Framingham.

Recientemente, Reich et al⁵⁷ realizan un análisis de los estudios en fase II, III y del estudio ACCEPT, motivado fundamentalmente por la aparición de efectos adversos CV graves. Los estudios en fase II y III son aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, frente a placebo. El estudio ACCEPT es aleatorizado, multicéntrico, comparativo con etanercept. Realizan una evaluación de los efectos CV durante dos períodos de tiempo, durante el período controlado frente a placebo y durante la fase de seguimiento. Estos datos, actualizados, fueron presentados en el Congreso de la Academia Europea de Dermatología 2011 (fig. 1).

Las características demográficas y las enfermedades de base de los pacientes tratados y de los grupos control son similares en los ensayos realizados con UST⁵²⁻⁵⁵. La prevalencia de los factores de riesgo CV era la esperada en la población general de los Estados Unidos⁵⁸. En los estudios en fase II y III, en la fase controlada frente a placebo, se producen 5 MACE entre los 1.582 pacientes expuestos a UST (0,3%; intervalo de confianza [IC] 95% 0,1-0,7%) frente a 0 en los 732 pacientes del grupo control (0,0%; IC 95% 0,0-0,5%). Durante el período controlado, los 5 MACE ocurren en las semanas 2, 6, 10, 14 y 17; todos los MACE se producen en pacientes con al menos tres factores de riesgo CV. En la fase II del ensayo de UST en pacientes con Ps es donde se produce el mayor desequilibrio en la aparición de MACE, con una proporción randomizada de 4:1 (diferencia de riesgo 1-2%, IC 95% 3,9-3,7%). Las diferencias son menores en los ensayos en fase III (0,2%, IC 95% 1,2-1,2% y 0,1%; IC 95% 0,7-0,7%, PHOENIX 1 y 2, respectivamente). De forma global, incluyendo el estudio ACCEPT, se produce una atenuación de la diferencia de riesgo, ya que en este estudio no se produce ningún MACE (0,1%, IC 95% 0,3-0,4%).

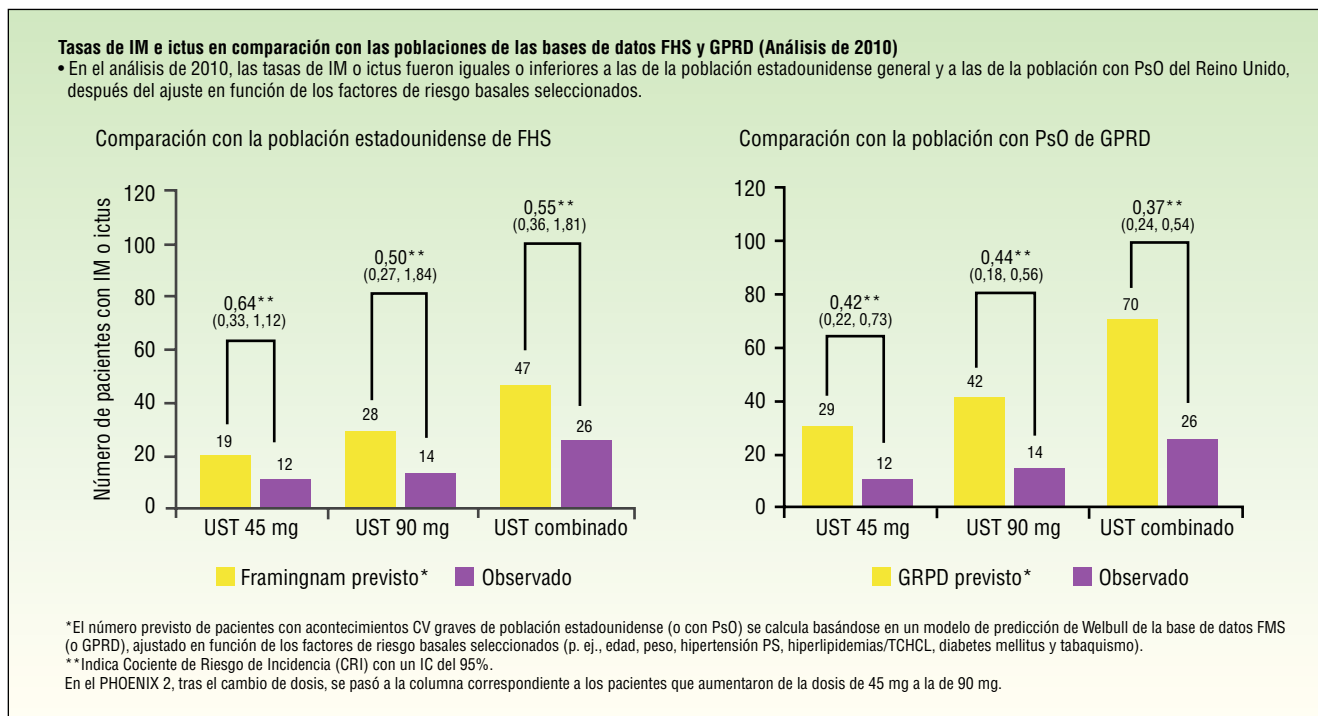


Figura 1. Tasa de infarto de miocardio e ictus en comparación con las poblaciones de las bases de datos FHS Y GPRD (análisis de 2010).

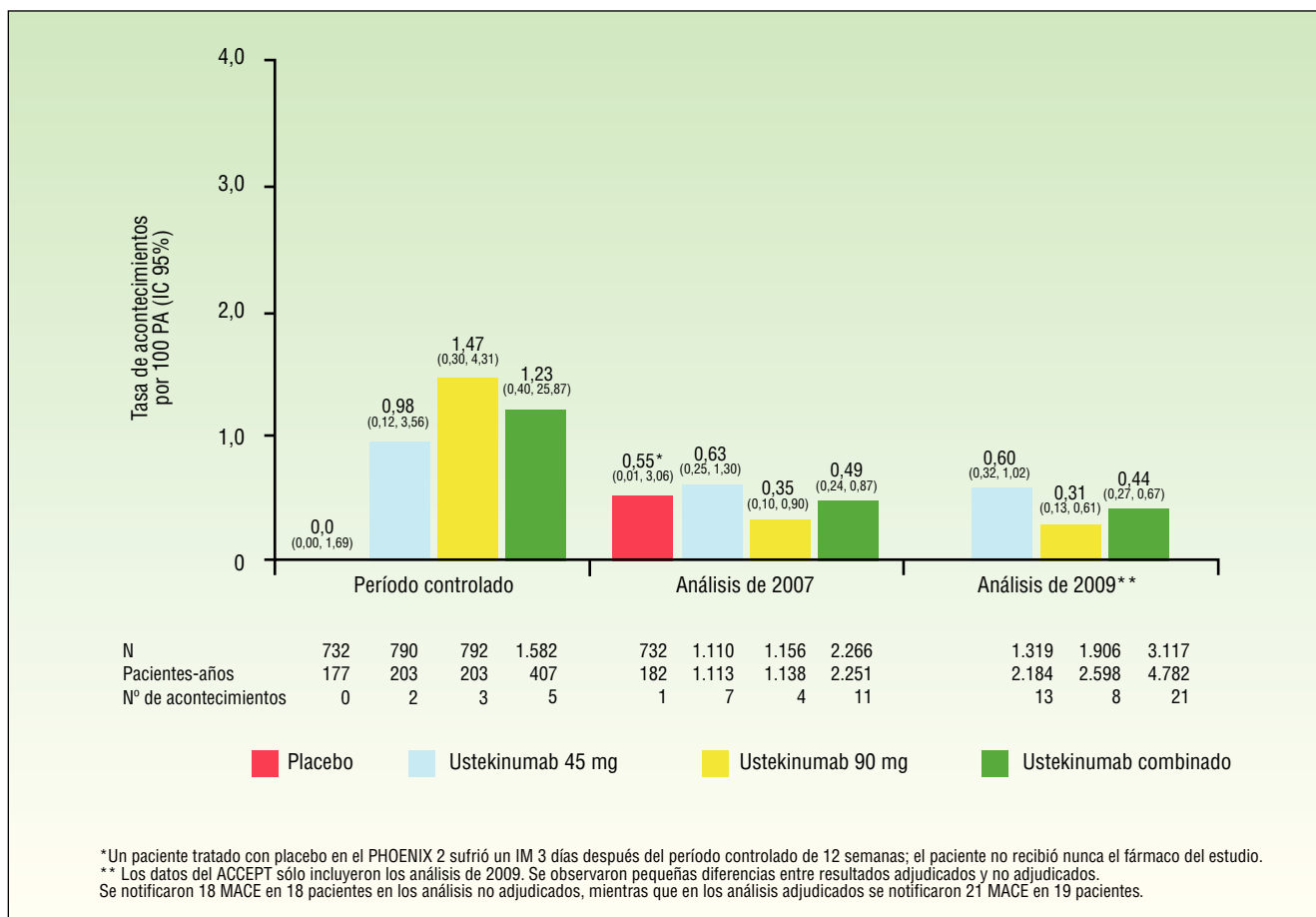


Figura 2. Tasa de MACE en período de seguimiento controlado de 3 años.

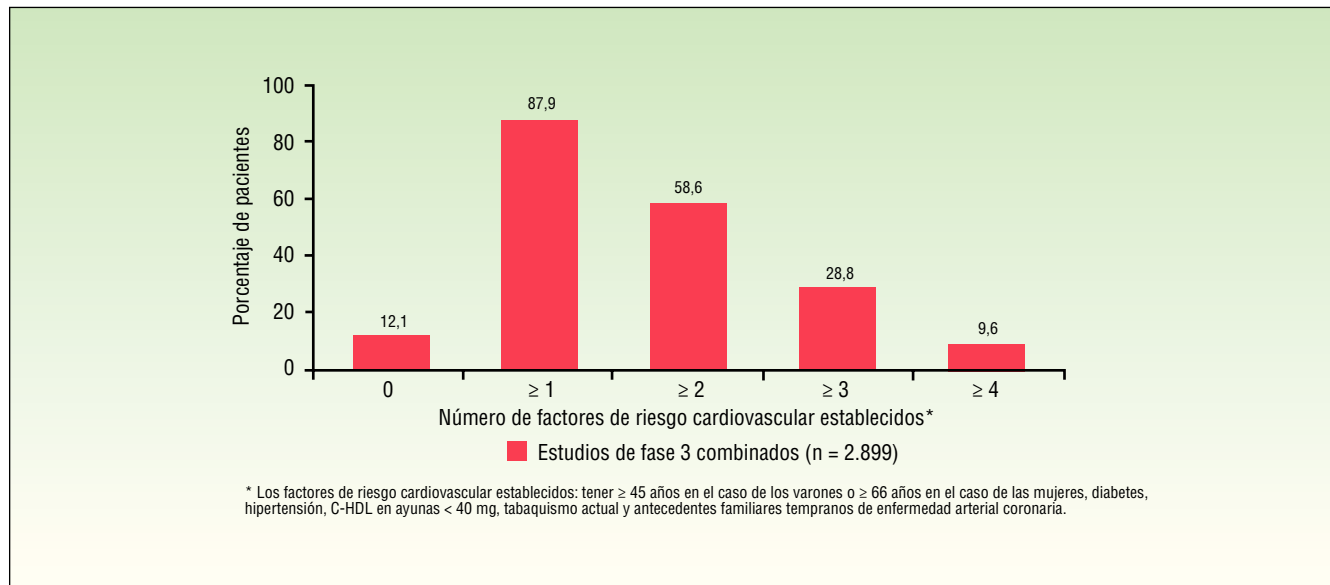


Figura 3. Resumen de los factores de riesgo cardiovascular basales de los ensayos en Pso en fase III.

La tasa de MACE, valorando el conjunto de los estudios, los períodos controlados y las fases de seguimiento hasta tres años, permanece estable, con 19 pacientes con 21 eventos en 3.117 pacientes en tratamiento con UST (0,6%) (fig. 2). Existen diferencias demográficas y de las patologías de base entre los grupos de pacientes en tratamiento con UST que presentan MACE y entre los que no los presentan (tabla 1). Utilizando el método de Kaplan-Meier, el porcentaje de infartos de miocardio e ictus que aparecen a lo largo del tiempo permanecen bajos (< 1%), teniendo en cuenta el conjunto de todos los estudios, e incluso comparado con los esperados con la población general de los Estados Unidos son similares e incluso menores (Framingham)⁵⁹. Según los datos a cuatro años presentados por Reich en el Congreso Mundial de Dermatología 2011, la aparición de MACE se mantiene estable (valor de 0,44 eventos/año para tratamientos con 45 y 90 mg de UST). En un metaanálisis

con datos sobre publicaciones de ensayos clínicos recogidos hasta mayo de 2011⁶⁰, en el que incluyen estudios controlados con anti-IL-12/23 y agentes anti-TNF-α, no observan diferencias entre ambos tipos de tratamientos en relación con el riesgo de aparición de efectos CV mayores. Sobre un total de 335 artículos identificados, seleccionan 19 estudios que cumplen las normas de la guía PRISMA del año 2009⁶¹ (guía para publicar revisiones sistemáticas y metaanálisis), la cual garantiza homogeneidad y calidad de los datos. Todos los estudios analizados son randomizados, controlados frente a placebo, doble ciego, con monoterapia con anticuerpos anti-IL-12/23 y con anti-TNF-α realizados en adultos con Ps en placas; en todos ellos se identificaba la existencia o no de MACE. Los estudios de artritis psoriásica no fueron contemplados. Del total de estudios, cinco hacen referencia a tratamiento con UST (n = 1.771). El total de pacientes tratados con todos los tratamientos fue de 7.037.

Tabla 1 Resumen de las características demográficas y principales factores de riesgo cardiovascular en los pacientes tratados con ustekinumab en los estudios en fase II/III

	Con MACES	Sin MACES	RR
N.º pacientes en tratamiento con ustekinumab	19	3.098	0,9928
Edad	56,1 ± 9,4	45,6 ± 12,3	
Varones	73,70%	68,50%	
Artritis psoriásica	36,80%	27,40%	
Antecedentes de enfermedad cardiovascular	37,50%	4,10%	
Diabetes	36,80%	10,50%	
Hipertensión	47,40%	27,30%	
Hiperlipemia	52,60%	20,10%	
Tabaco	56,30%	32,80%	
Factores de riesgo cardiovascular			
≥ 2 factores de riesgo	94,70%	55,20%	
≥ 3 factores de riesgo	63,20%	26,30%	

MACES: eventos adversos cardiovasculares mayores; RR: riesgo relativo.

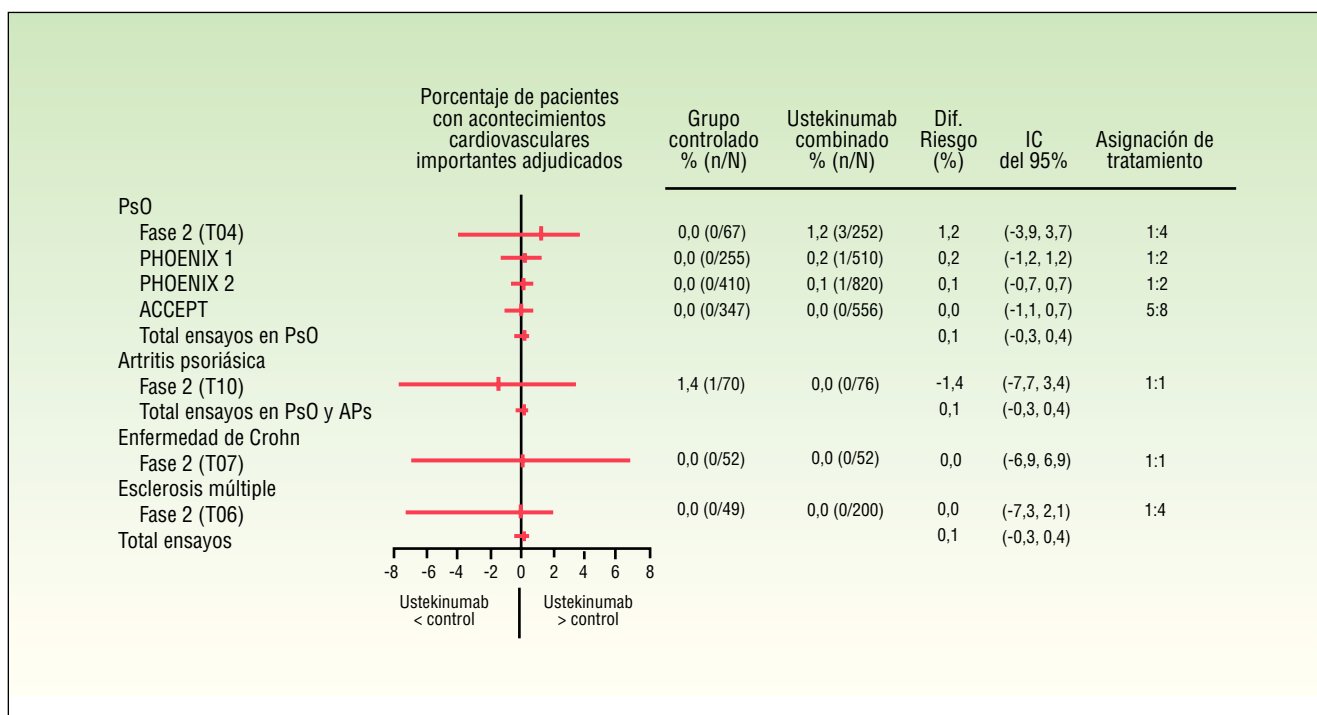


Figura 4. Seguridad cardiovascular de ustekinumab según los ensayos clínicos y metaanálisis.

El número total de MACE es de 11, correspondiendo 5 a UST, 5 a briakinumab y 1 a adalimumab. Tras el análisis de los datos, concluyen que los tratamientos biológicos, incluidos los anti-IL-12/23, no suponen un incremento significativo de la aparición de MACE. La mayor parte de los MACE suceden en pacientes con tres o más factores de riesgo CV (fig. 3). En el caso de UST, en las fases de seguimiento, no se produce un efecto acumulativo del riesgo CV.

- Los datos procedentes de los ensayos clínicos con UST⁵³⁻⁵⁵ y de los metaanálisis^{57,60} (fig. 4) confirman la seguridad CV de los tratamientos biológicos, incluido UST, con una aparición de MACE \leq a la esperada en la población general.

Conflicto de intereses

El autor ha participado en ensayos clínicos, asesorías y conferencias patrocinados por Abbott, Janssen, MSD y Pfizer.

Puntos clave

- Los tratamientos biológicos han demostrado una eficacia muy superior en el control de la Ps moderada o grave a lo largo del tiempo. Un elemento de preocupación es su seguridad, sobre todo a largo plazo. Dentro de los posibles riesgos, tienen especial importancia los que afectan al sistema CV, ya que por sí mismos, constituyen una verdadera epidemia para la población de los países desarrollados⁶², pero además parece existir un solapamiento de los fenómenos inmunológicos que suceden en la Ps y la aterosclerosis⁶³⁻⁶⁵. Varios estudios sugieren que la Ps es un factor independiente de morbilidad CV⁶⁶⁻⁶⁸; la influencia de los diversos tratamientos sobre el riesgo CV es controvertida.

Bibliografía

1. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370:263-71.
2. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin*. 1996;14:485-96.
3. National Psoriasis Foundation. Psoriasis Statistics. Disponible en: <http://www.psoriasis.org/about/stats>
4. Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, Blauvelt A, Turner ML, Emanuel EJ. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:512-8.
5. Hong J, Koo B, Koo J. The psychosocial and occupational impact of chronic skin disease. *Dermatol Ther*. 2008;21:54-9.
6. 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.
7. Kimball AB, Wu Y. Cardiovascular disease and classic cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2009;48:1147-56.
8. McDonald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol*. 1978;99:469-75.
9. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis-recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53: S94-100.

10. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol.* 2008;159 Suppl 2:10-7.
11. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2906-12.
12. Assmann G, Schulte H, Seedorf U. Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome: results from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study. *Int J Obes (Lond).* 2008;32 Suppl 2:S11-6.
13. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1415-28.
14. Calbo Mayo JM, Terrance de Juan I, Fernández Jiménez P, Rodríguez Martín MJ, Martínez Díaz V, Santisteban López I, et al; Grupo de Estudio Síndrome Metabólico de Albacete. Prevalence of metabolic syndrome in the province of Albacete (Spain). *Rev Clin Esp.* 2007;207:64-8.
15. 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.
16. 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.
17. Ruiz-Carrascosa JC, Arias-Santiago S. Psoriasis y síndrome metabólico. *Piel.* 2010;25:133-45.
18. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 1999;135:1490-3.
19. Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 2006;298:309-19.
20. Jankovic S, Raznatovic M, Marinkovic J, Jankovic J, Maksimovic N. Risk factors for psoriasis: a case-control study. *J Dermatol.* 2009;36:328-34.
21. Criqui MH. The roles of alcohol in the epidemiology of cardiovascular diseases. *Acta Med Scand Suppl.* 1987;717:73-85.
22. 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.
23. Sampogna F, Tabolli S, Abeni D; IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) Investigators. The impact of changes in clinical severity on psychiatric morbidity in patients with psoriasis: a follow-up study. *Br J Dermatol.* 2007;157:508-13.
24. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2002;2:372-7.
25. Aicher A, Heeschen C, Mohaupt M, Cooke JP, Zeiher AM, Dimmeler S. Nicotine strongly activates dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions. *Circulation.* 2003;107:604-11.
26. Grando SA, Horton RM, Mauro TM, Kist DA, Lee TX, Dahl MV. Activation of keratinocyte nicotinic cholinergic receptors stimulates calcium influx and enhances cell differentiation. *J Invest Dermatol.* 1996;107:412-8.
27. Winniford MD, Jansen DE, Reynolds GA, Apprill P, Black WH, Hillis LD. Cigarette smoking-induced coronary vasoconstriction in atherosclerotic coronary artery disease and prevention by calcium antagonists and nitroglycerin. *Am J Cardiol.* 1987;59:203-7.
28. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland PM. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA.* 1997;277:1775-81.
29. 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.
30. Fry L, Macdonald A, Almeyda J, Griffin CJ, Hoffbrand AV. The mechanism of folate deficiency in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1971;84:539-44.
31. Scarpa R, Manguso F, D'Arienzo A, D'Armiento FP, Astarita C, Mazzacca G, et al. Microscopic inflammatory changes in colon of patients with both active psoriasis and psoriatic arthritis without bowel symptoms. *J Rheumatol.* 2000;27:1241-6.
32. Peterson JC, Spence JD. Vitamins and progression of atherosclerosis in hyper-homocyst(e)inaemia. *Lancet.* 1998;351:263.
33. Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;154:1169-74.
34. Vanizor Kural B, Orem A, Cimşit G, Yandi YE, Calapoglu M. Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. *Clin Chim Acta.* 2003;328:71-82.
35. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Badenhop K, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol.* 2007;157:1249-51.
36. Bruce IN, Schentag CT, Gladman DD. Hyperuricemia in psoriatic arthritis: prevalence and associated features. *J Clin Rheumatol.* 2000;6:6-9.
37. Gaffo AL, Edwards NL, Saag KG. Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? *Arthritis Res Ther.* 2009;11:240.
38. Gajardo J. Clinical experience with etretinate (Tigason) in 26 patients with psoriasis. *Rev Med Chil.* 1989;117:516-22.
39. Gottlieb AB, Chamian F, Masud S, Cardinale I, Abello MV, Lowes MA, et al. TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. *J Immunol.* 2005;175:2721-9.
40. 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.
41. Gong K, Zhang Z, Sun X, Zhang X, Li A, Yan J, et al. The nonspecific anti-inflammatory therapy with methotrexate for patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2006;151:62-8.
42. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL; British Society for Rheumatology Biologics Register Control Centre Consortium, Silman AJ, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum.* 2007;56:2905-12.
43. Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumor 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.
44. Yazdani-Biuki B, Mueller T, Brezinschek HP, Hermann J, Graninger W, Wascher TC. Relapse of diabetes after interruption of chronic administration of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody infliximab: a case observation. *Diabetes Care.* 2006;29:1712-3.
45. Wu JJ, Tsai TF. Recurrent hyperglycemia during adalimumab treatment in a patient with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2008;144:1403-4.
46. Hürlimann 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.
47. 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.
 48. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK, et al. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest*. 1996;97:2130-8.
 49. Davenport P, Tipping PG. The role of interleukin-4 and interleukin-12 in the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Am J Pathol*. 2003;163:1117-25.
 50. Lee TS, Yen HC, Pan CC, Chau LY. The role of interleukin 12 in the development of atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:734-42.
 51. Hauer AD, Uyttenhove C, De Vos P, Stroobant V, Renauld JC, Van Berkel TJ, et al. Blockade of interleukin-12 function by protein vaccination attenuates atherosclerosis. *Circulation*. 2005;112:1054-62.
 52. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al; CNTO 1275 Psoriasis Study Group. A human interleukin-12/13 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med*. 2007;356:580-92.
 53. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al; PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371:1665-74.
 54. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al; PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371:1675-84.
 55. Griffiths C, Menter A, Strober B, Fidelus-Gort R. A phase III, multicenter, randomized study comparing ustekinumab and etanercept for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis. Abstract. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60 (3 Suppl 1): AB166.
 56. Gordon K, Leonardi C, Lebwohl M. The ustekinumab safety experience in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from pooled analyses on phase 2 and phase 3 clinical trial data. 18th Congress of the European Academy of Dermatology. Berlin, 7-11 Oct 2009.
 57. Reich K, Langley RG, Lebwohl M, Szapary P, Guzzo C, Yeilding N, et al. Cardiovascular safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: results of integrated analyses of data from phase II and III clinical studies. *Br J Dermatol*. 2011;164:862-72.
 58. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46-e215.
 59. Framingham SNP. Health Association Resource. Study Accession: phs000007.v11.p5. (Última consulta 15/02/2011). Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/study.cgi?study_id=phs000007.v11.p5
 60. Ryan C, Leonardi CL, Kueger JG, Kimball AB, Strober BE, Gordon KB, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2011;306:864-71.
 61. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
 62. Wakke M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. 2007;190:1-9.
 63. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95.
 64. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev*. 2006;86:515-81.
 65. Mangino M, Braund P, Singh R, Steeds R, Stevens S, Channer KS, et al. Association analysis of IL-12B and IL-23R polymorphisms in myocardial infarction. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86:99-103.
 66. 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.
 67. 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.
 68. 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.