

CARLA MALAGARRIGA ALBREDA

**EFFECTO DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS SOBRE
LA EVOLUCIÓN DE LA ATEROMATOSIS
CAROTÍDIA EN PACIENTS CON PSORIASIS Y
ARTRITIS PSORIASICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

DIRIGIDO POR DR. ANTONI AZÓN

GRADO DE MEDICINA



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

REUS

2021

Introducción: la psoriasis y artritis psoriásica son enfermedades inflamatorias sistémicas que se han visto relacionadas con un aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular, principalmente ocasionada por una disfunción endotelial y un aumento de la arteriosclerosis. Numerosos estudios se han centrado en identificar los mecanismos fisiopatológicos comunes entre la psoriasis y la arteriosclerosis, y han revelado nuevas dianas terapéuticas para el manejo clínico de esta patología y sus comorbilidades. En concreto, estas dianas han sido las utilizadas por las terapias biológicas anti-TNFa y anti-IL23/-17.

Objetivos: el objetivo de esta revisión es valorar la efectividad de las terapias biológicas para mejorar la función endotelial y, como consecuencia, como contribuyen en la prevención y reducción de los eventos cardiovasculares mayores. Nos centramos en valorar como influye las terapias anti-TNFa y anti-IL23/-17 en la progresión de la cIMT, un marcador aceptado de arteriosclerosis subclínica.

Material y métodos: (febrero 2021) búsqueda en los servidores MEDLINE y TripDataBase. Selección de artículos centrados en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica que (1) hagan un seguimiento del tratamiento con terapias biológicas y (2) cuantifiquen la evolución de la cIMT.

Resultados: de un total de 40 artículos, se seleccionaron 9 para la revisión. Las evidencias valoraban diferentes parámetros analíticos, pero nos centramos en valorar exclusivamente la progresión de la cIMT. Los resultados muestran que los pacientes con psoriasis y artritis psoriásica tienen un daño endotelial aumentado, representado por un aumento cIMT de base. Se aprecia una tendencia a la reducción de la cIMT y una mejora de la función endotelial en pacientes tratados mediante anti-TNFa, mientras que las conclusiones son neutras en relación con los efectos de los anti-IL23/-17.

Conclusiones: la función endotelial y el riesgo cardiovascular están afectados en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica. Evidencias plantean los posibles beneficios de los anti-TNFa para la mejora del pronóstico cardiovascular, mientras que siguen ambiguas las evidencias con respecto al tratamiento mediante anti-IL23/-17.

Palabras clave: psoriasis, artritis psoriásica, riesgo cardiovascular, función endotelial, ateromatosis carotídea, carotid intima-media thickness (cIMT), revisión sistemática.

Introducció: la psoriasis i la artritis psoriàsica són malalties inflamatòries sistèmiques que s'han vist relacionades amb un augment de la morbiditat i mortalitat cardiovascular, principalment ocasionades per una disfunció endotelial i una augment de l'arterioesclerosi. Varis estudis s'han centrat en identificar els mecanismes fisiopatològics comuns entre la psoriasis i l'arterioesclerosi, i han donat a conèixer noves dianes terapèutiques per al maneig clínic d'aquesta patologia i les seves comorbilitats. En concret, aquestes dianes han sigut les emprades per les teràpies biològiques anti-TNFa i anti-IL23/-17.

Objectius: l'objectiu d'aquesta revisió és valorar l'efectivitat de les teràpies biològiques en relació a la millora de la funció endotelial i, com a conseqüència, com contribueixen en la prevenció i reducció dels esdeveniments cardiovasculars majors. Ens centrem en valorar com influeixen les teràpies anti-TNFa i anti-IL23/-17 en la progressió de la cIMT, un marcador acceptat d'arterioesclerosi subclínica.

Materials y mètodes: (febrer 2021) cerca en els servidors MEDLINE i TripDataBase. Selecció d'articles centrats en pacients amb psoriasis i artritis psoriàsica que (1) realitzin un seguiment del tractament mitjançant teràpies biològiques i (2) quantifiquin l'evolució de la cIMT.

Resultats: d'un total de 40 articles, se'n van seleccionar 9 per la revisió. Les evidències valoraven diferents paràmetres analítics, però ens centrem en valorar exclusivament la progressió de la cIMT. Els resultats mostren que els pacients amb psoriasis i artritis psoriàsica tenen una lesió endotelial augmentada, representada per un augment de la cIMT basal. S'aprecia una tendència a la reducció de la cIMT i una millora de la funció endotelial en pacients tractats mitjançant anti-TNFa i, per alta banda, les conclusions son neutres en relació als efectes dels anti-IL23/-17.

Conclusions: la funció endotelial i el risc cardiovascular estan danyats en pacients amb psoriasis i artritis psoriàsica. Evidències plantegen els possibles efectes beneficiosos dels anti-TNFa per la millora del pronòstic cardiovascular, però segueixen contradictòries les conclusions al voltant dels tractaments mitjançant anti-IL23/-17.

Paraules clau: psoriasis, artritis psoriàsica, risc cardiovascular, funció endotelial, ateromatosis carotídia, carotid intima-media thickness (cIMT), revisió sistemàtica.

Abstract: psoriasis and psoriatic arthritis are a group of inflammatory pathologies that have been related with an increased cardiovascular morbidity and mortality, principally related with endothelial dysfunction and arteriosclerosis. Many studies are focused in identify the psychopathological mechanisms that are shared between psoriasis and arteriosclerosis, and they have shown new targets for the clinical control of this pathology and their comorbidities. These targets have been used for the biological therapies anti-TNFa and anti-IL23/-17.

Objective: the aim of this review is to rate the effectivity of the biological therapies for improving the endothelial function and, consequently, how they contribute to the prevention and reduction of the major cardiovascular disease. We put emphasis in how they affect in the progression of the cIMT, an accepted analytical parameter for the diagnosis of subclinical arteriosclerosis.

Methods: (february 2021) research in MEDLINE and TripDataBase. Selection of the articles that treat with patients affected of psoriasis and psoriatic arthritis that (1) follow-up the treatment with biological therapies and (2) evaluate the cIMT progression.

Results: from a total of 40 articles, we selected 9 for the revision. The studies and articles calculated different analytical parameters, but we centred our review only in the value of the progression of the cIMT. The results showed that the patients with psoriasis and psoriatic arthritis have an increased endothelial disfunction, taking in consideration the larger cIMT at baseline. We appreciate a reduction tendence in the values of the cIMT and an improvement of the endothelial function in patients treated with anti-TNFa, but we have no evidences in relation with the effects of the anti-IL23/-17.

Conclusions: the endothelial function and the cardiovascular risk are increased in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. Evidence shows an improvement in the control of the cardiovascular risk in patients treated with anti-TNFa, but we didn't find significant conclusions around the treatment with anti-IL23/-17.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, cardiovascular risk, endothelial function, carotid ateromatosis, carotid intima-media thickness (cIMT), systematic review.

Ps: psoriasis
PsA: artritis psoriásica
cIMT: grosor intima-media carotídea
FMD: dilatación mediada por flujo
PWV: velocidad de presión arterial de pulso

Anti-TNF α : fármacos anti factor de necrosis tumoral alfa
Anti-IL23/-217): fármacos anti interleucina 17, 23
MTX: metotrexato

INTRODUCCIÓN *citar*

La psoriasis (Ps) y artritis psoriásica (PsA) son enfermedades crónicas, multifactoriales e inmunomediadas, que afectan a la piel y a nivel multisistémico. Se ha descrito que el estado inflamatorio crónico producido por estas enfermedades incrementa el riesgo de arteriosclerosis y la aparición de eventos cardiovasculares, reduciendo la calidad y la esperanza de vida de estos pacientes (1)(2). La psoriasis y la arteriosclerosis comparten un patrón inflamatorio común, mediado por linfocitos Th1 y citoquinas proinflamatorias (mayoritariamente TNF- α , IL1 β , IL17, IL23), esto podría contribuir a explicar la asociación entre estas dos enfermedades (2)(3). A la vez, las comorbilidades relacionadas con la psoriasis, en concreto el síndrome metabólico, se pueden considerar un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (4)(5).

Existen controversias acerca de los diferentes efectos de las terapias anti-psoriásicas con relación al riesgo cardiovascular. En concreto, se han hallado diferentes evidencias científicas que han estudiado el resultado de las terapias biológicas, mostrando una reducción de la aparición de complicaciones cardiovasculares (6)(7). Sobre todo, los anti-TNF α se han visto relacionados con una mejora de la función endotelial y una mejora de los marcadores arterioscleróticos. Por otro lado, se ha encontrado una menor muestra de estudios que relacionen las terapias anti-IL23/-17 con la mejora de la arteriosclerosis y patología cardiovascular clínica y subclínica.

Reconocer la verdadera fisiopatología y causas etiológicas, junto a establecer un tratamiento concreto en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, es uno de los pilares fundamentales para la mejorar del manejo terapéutico de la psoriasis y PsA. Hemos conducido esta revisión sistemática para examinar el potencial efecto de las terapias biológicas sobre la disfunción endotelial en estos pacientes. En concreto, nos centramos en valorar su efecto sobre los valores de cIMT, que ha sido utilizado como marcador de arteriosclerosis subclínica y predictor de eventos cardiovasculares. Los resultados obtenidos en esta revisión pueden ayudar a definir mejor la terapéutica para mejorar la prevención, pronóstico y manejo de la enfermedad, potenciando el peso de los nuevos targets terapéuticos.

Técnica cIMT

El grosor intima-media de las arterias carotídeas (carotid intima-media thickness, cIMT) es una técnica no invasiva y coste-efectiva que permite medir el grosor de la pared arterial, utilizando imágenes ecográficas por ultrasonidos (8). Ha sido utilizado como marcador de arteriosclerosis subclínica y predictor de eventos cardiovasculares, relacionando el incremento de su grosor con la presencia de daño endotelial. Esta técnica puede ser útil para contribuir en la prevención primaria y a la detección precoz de arteriosclerosis (9)(10).

El valor predictivo de la técnica cIMT depende de diversos factores: las variaciones en la localización de la imagen, el tipo de aparato utilizado, el número de imágenes obtenidas, el método de obtención de la medida, y de la experiencia del técnico que la realiza. Por esa razón, la ASE (American Society of Echocardiography) (11) ha definido consensos para estandarizar el procedimiento y facilitar la reproductibilidad de la prueba diagnóstica. Estos protocolos de procedimientos y materiales permiten

estandarizar las pruebas entre diferentes centros, reducir los errores de cálculo y la variabilidad, y poder clasificar los resultados obtenidos en categorías de riesgo.

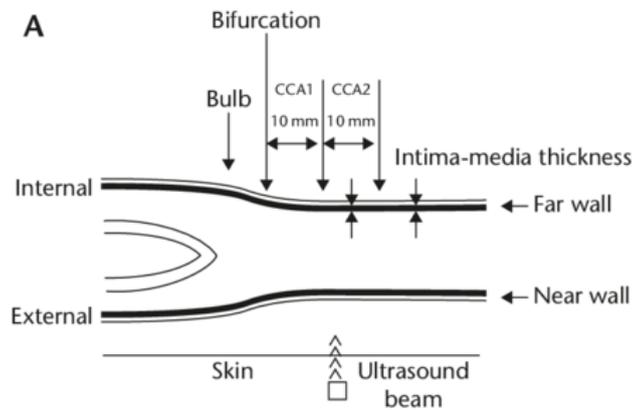


Ilustración 1 Anatomía de la técnica cIMT

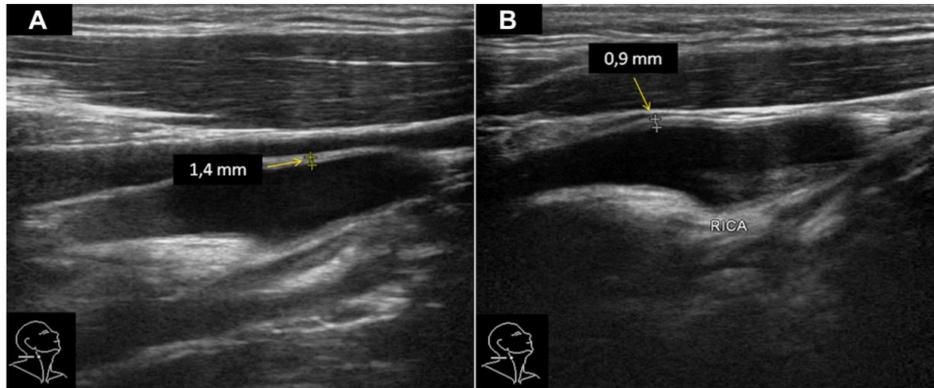


Ilustración 2 cIMT (intima-media thickness) determinadas en A (rama izquierda) y B (rama derecha) de la arteria carótida. Sin presencia de arteriosclerosis.

MATERIALES Y METODOS

El tema de interés clínico fue elegido en conjunto con el tutor, el Dr Azón del servicio de Dermatología del Hospital Universitari Sant Joan de Reus. La pregunta clínica fue estructurada siguiendo el método PICO:

- Población: pacientes con psoriasis y artritis psoriásica
- Intervención: revisar aquellos estudios que valoran el efecto de las terapias biológicas sobre la ateromatosis carotídea, mediante la técnica de estudio cIMT.
- Comparación: evolución de la cIMT en relación con el tratamiento mediante terapias biológicas (anti-TNF α , anit-IL12/23).
- Outcome: valorar la progresión de la arteriosclerosis subclínica.

¿Cómo influyen los diferentes fármacos biológicos en la evolución de la arteriosclerosis, valorada con el método de estudio de ultrasonidos carotid intima-media wall thickness?

La estrategia de búsqueda de artículos, basada en localizar aquellas publicaciones de alto nivel de evidencia científica, fue realizada durante el mes de febrero 2021. La búsqueda bibliográfica se realizó utilizando la plataforma de metabuscadores TripDataBase (<http://www.tripdatabase.com>) y la base de datos de publicaciones biomédicas MEDLINE (<http://www.pubmed.org>). Se pudo acceder a todos los artículos gracias a la herramienta SABIDI, facilitada por el CRAI-URV.

Para el título de búsqueda y la definición de palabras clave, se utilizaron los términos MeSH por el servidor de Medline y PICO por el servidor de Tripdatabase:

- MeSH term: (psoriasis) (psoriatic arthritis)
- MeSH subheading: (biological drugs) (biologic treatment) (biologic target) (carotid thickness) (carotid atheromatosis)
- PICO: psoriasis and psoriatic arthritis, biologic treatment, carotid thickness

Al ser una pregunta muy concreta no se aplicaron filtros, y el rango de artículos obtenido no fue muy extenso.

Se seleccionaron los artículos haciendo una lectura y evaluación crítica siguiendo la metodología MBE; valorando los hallazgos principales de cada estudio, las conclusiones y la metodología empleada, y la utilidad para dar respuesta a la hipótesis planteada.

Criterios de selección

Se fijaron los siguientes criterios de selección para acotar la inclusión/rechazo de evidencias.

Criterios de inclusión	Evidencia científica: estudios controlados y aprobados
	Estudios éticamente válidos, aprobados por un comité ético y cumpliendo los principios de la declaración de Helsinki (12)
	Estudios en sujetos humanos
	Población de estudio afecta de psoriasis o artritis psoriásica
	Valoración de la función endotelial mediante la técnica CIMT
	Intervención terapéutica basada en fármacos biológicos
	Control y seguimiento de valores al inicio-fin de tratamiento (como mínimo)
Criterios de exclusión	Sin evidencia científica aprobada
	Estudios sin cumplimiento de los fundamentos éticos
	Realizados en animales o modelos no humanos
	Población de estudio afecta de otras enfermedades inflamatorias crónicas, no relacionadas con la psoriasis
	Valor de la función endotelial basada en otras técnicas
	Intervención terapéutica basada en otras terapias no biológicas
	Sin tiempo de seguimiento

Tabla 1 Criterios de inclusión y exclusión

Nivel de evidencia

Para la evaluación de los estudios según su validez y calidad, se ha utilizado la escala propuesta por la SING.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda se realizó durante el mes de febrero 2021, y se actualizó cada 15 días hasta el mes de mayo 2021. No se hallaron nuevas publicaciones durante los meses de actualización.

Se aplicaron los filtros de búsqueda comentados en el apartado de materiales y métodos, obteniendo un total de 40 resultados. Al hacer una revisión del título y abstract de los artículos, filtrando según los criterios de inclusión y exclusión fijados a priori, la muestra se redujo a 12 publicaciones. Finalmente, al hacer una lectura crítica siguiendo los criterios MBE, se finalizó por incluir un total de 9 publicaciones en nuestra revisión, entre las que figuran 8 estudios clínicos y 1 revisión.

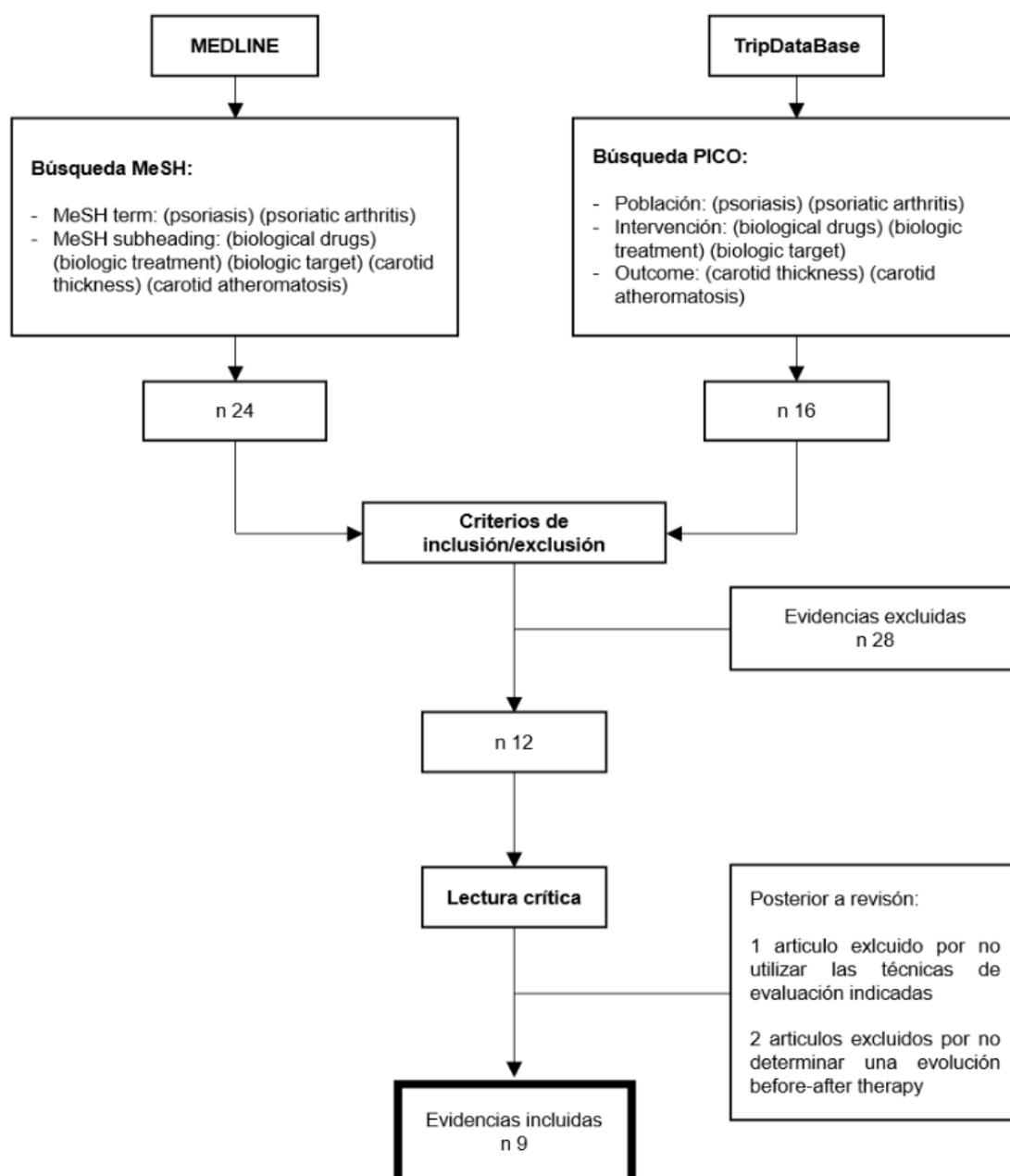


Ilustración 3 Diagrama de flujo de la selección de estudios

Síntesis del contenido de los artículos

Autores	Título	Sitio de publicación	Reseña
<i>Li-Shan Tam et al.</i> [11], julio 2010	Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study	Department of medicine and therapeutics, rheumatology	Estudio prospectivo observacional: objetivo de comparar el efecto del tratamiento con anti-TNFa en la CIMT, en pacientes afectados de PsA. Determinación de CIMT al inicio del tratamiento, a 12 semanas y a 2 años.
<i>G Mazzocoli et al.</i> [7], agosto 2010	Anti-tumor necrosis factor- α therapy and changes of flow-mediated vasodilatation in psoriatic and rheumatoid arthritis patients	Interns emerg med (2010), Springer	Estudio prospectivo: pretende estudiar los efectos de la terapia biológica anti-TNFa (infliximab y etanercept) sobre el daño endotelial, a través del cálculo de la FMD y la CIMT. Evalúa los posibles cambios registrados en tiempo de inicio, 8 semanas y 12 semanas, para valorar los efectos a largo y corto plazo.
<i>K Angel et al.</i> [5], enero 2012	Effect of 1-year anti-TNF alpha therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study	American journal of hypertension	Estudio prospectivo no randomizado: objetivo de comparar el efecto de 1 año de terapia mediante anti-TNFa sobre la PWV y la CIMT, en pacientes afectados de RA, AS y PsA (contrastado con grupo control). También pretende relacionar la asociación entre la función endotelial y la calprotectina.
<i>H Jókai et al.</i> [7], junio 2013	Impact of effective tumor necrosis factor- α inhibitor treatment on arterial intima-media thickness in psoriasis: results of a pilot study	American academy of dermatology	Estudio piloto: pretende determinar el potencial efecto de le tratamiento anti-TNFa sobre la CIMT en pacientes afectados de psoriasis severa. El tratamiento se aplica durante 6 meses, utilizando los etanercept, infliximab o adalimumab.
<i>EA Brekinsky et al.</i> [3], 2014	Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review	Bentham Science Publishers, Current pharmaceutical desing	Revisión sistemática: muestra de estudios que examinan la disfunción endotelial en pacientes con psoriasis y PsA. Como revisión complementaria, también evalúa una muestra de estudios que examinen el nivel de disfunción endotelial en pacientes tratados con anti-TNFa, para determinar el efecto de esta terapéutica sobre el endotelio.
<i>R Ramonda et al.</i> [13], abril 2014	Atherosclerosis progression in psoriatic arthritis patients despite the treatment with tumor necrosis factor- α blockers: a two-year prospective observational study	Elsevier Massons	Estudio observacional prospectivo: muestra de pacientes con PsA, sin antecedentes cardiovasculares ni metabólicos conocidos. Pretende determinar el efecto de 2 años de tratamiento mediante anti-TNFa (etanercept, adalimumab o infliximab) en el remodelado e inflamación vascular, utilizando indicadores como el perfil lipídico, inflamatorio, y la determinación de la CIMT.
<i>A Martinez-Lopez et al.</i> [4], enero 2018	Studying the effect of systemic and biological drugs on intima-media thickness in patients suffering from moderate and severe psoriasis	European academy of dermatology and venerology	Estudio longitudinal prospectivo: muestra de pacientes con psoriasis moderada-severa, candidatos a iniciar tratamiento con fármacos biológicos (anti-TNFa y anti-IL12/23). Objetivo de evaluar el efecto de la terapia sobre la CIMT, y objetivos secundarios de determinar su rol en los marcadores analíticos de la insulina i perfil lipídico. Tiempo de seguimiento establecido de 8 meses.
<i>A Ortolan et al.</i> [9], febrero 2020	Subclinical atherosclerosis evolution during 5 years of anti-TNF- α	Clinical and experimental rheumatology 2020	Estudio longitudinal observacional, continuación del estudio <i>R Ramonda et al</i> : prosigue con el seguimiento del mismo cupo de pacientes durante 5 años, para evaluar

	treatment in psoriatic arthritis patients		el efecto del tratamiento prolongado mediante anti-TNFa en el remodelado vascular, la inflamación y la actividad de la enfermedad PsA.
<i>M Marovt et al.</i> [3], enero 2020	Effect of biologics targeting interleukin-23/-17 axis on subclinical atherosclerosis: results of pilot study	CED Clinical and Experimental Dermatology	Estudio piloto: muestra de pacientes con psoriasis moderada-severa, candidatos a ser tratados con terapia biológica anti IL23/17 (ustekinumab, secukinumab, ixekizumab). Finalidad de investigar cómo afecta esta terapia en la estructura y función vascular, determinando pre-post tratamiento la IMT y la PWV, con un tiempo intervalo de 6 meses.

Estudios descartados tras realizar lectura crítica

Autores	Título	Sitio de publicación	Motivo
<i>E Abrahão-Machado et al.</i> [4], julio 2019	Analysis of cardiovascular risk and carotid intima-media thickness in patients with psoriasis	Sociedade brasileira de dermatologia. Anais brasileiros de dermatologia	Estudio transversal observacional: objetivo de comparar el riesgo cardiovascular en pacientes con psoriasis en tratamiento con MTX o anti-TNFa, y evaluar la correlación entre el Framingham score y la CIMT. <i>El estudio no es incluye por no realizar un control pre-post tratamiento ni seguimiento</i>
<i>M Di Minno et al.</i> [8], noviembre 2015	Cardiovascular effects of etanercept in patients with psoriatic arthritis: evidence from the cardiovascular risk in rheumatic disease data base	Scientific institute of Telese Terme	Estudio analítico: estudio sobre el riesgo cardiovascular en enfermedades reumáticas, basado en el análisis de bases de datos, para evaluar el potencial efecto del tratamiento con etanercept en relación con la hemostasis primaria, hemostasis secundaria y la CIMT. <i>Se excluye el estudio. Compara los resultados entre pacientes tratados con anti-TNFa (etanercept) y DMARDs, sin incluir seguimiento ni control pre-post tratamiento.</i>
<i>Di Minno et al.</i> [4], diciembre 2010	Carotid intima-media thickness in psoriatic arthritis. Differences between tumos nectosis factor-a blockers and traditional disease-modifying antirhumatic drugs	ArteriosclerThromb vasc boil journals.	Estudio analítico: determina la CIMT en pacientes afectados de PsA, estratificando los resultados según las diferentes estrategias terapéuticas utilizadas (anti-TNFa o DMARDs), y también según el riesgo cardiovascular asociado. <i>Se excluye el estudio. No hay un tiempo de seguimiento especificado, sin presencia de determinación pre-post introducción del tratamiento.</i>

Síntesis y análisis crítico

Lai-Shan Tam, EK Li, Qing Shang, Brian Tomlinson, Martin Li, Ying-Ying Leung, W Pang Kuan, Lai-Wa Kwok, Tena K Li, Yaner Zhu, Emily W Kun, Gabriel Yip, Cheuk-Man Yu. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study (13)

Estudio publicado en abril 2011. Estudio observacional prospectivo que pretende determinar cómo influye el tratamiento anti-TNF α de larga duración sobre la cIMT, en pacientes adultos con PsA activa. La muestra incluye a 40 individuos; 11 con un seguimiento de 12 semanas (g2), 9 con un seguimiento de 24 meses (g1) y un grupo control de 20 pacientes (g3). Los cambios de la cIMT se determinaron a T0, 12 semanas y 2 años.

Pasadas las 12 semanas de tratamiento, se observó una reducción significativa de la cIMT en g1 y g2. A 2 años vista, la cIMT siguió mostrando una tendencia a la reducción en g1, dejando de ser estadísticamente significativa. Con los resultados, observamos que los anti-TNF α muestran una reducción de la velocidad de progresión de la arteriosclerosis, pudiendo ser potenciales en la reducción precoz del daño vascular en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas.

Estudio con alto riesgo de sesgo, debido a muestra pequeña y no aleatorizada por incapacidades del diseño (SING 1-).

Gianluigi Mazzocchi, Incoronata Notarsanto, Gennaro Davide de Pinto, Mariangela Pia Dagostino, Angelo De Cata, Giuseppe D'Alessandro, Roberto Tarquini, Gianluigi Vendemiale. Anti-tumor necrosis factor- α therapy and changes of flow-mediated vasodilatation in psoriatic and rheumatoid arthritis patients (14)

Estudio publicado en agosto 2010. Pretende valorar los efectos de la terapia biológica anti-TNF α sobre el daño endotelial, determinando la FMD y otras variables en el inicio, 8 semanas y 12 semanas. Cuenta con una muestra de 36 pacientes afectados de artropatías autoinmunes (RA y PsA), y sin factores de riesgo cardiovasculares ni metabolopatías presentes. Los pacientes se dividen en 3 grupos, según si reciben tratamiento de etanercept, infliximab o DMARDs. Se determina la actividad de la enfermedad según el índice DAS, y también se realiza el seguimiento del perfil lipídico, glucémico, y de biomarcadores PCR, VSG. La cIMT se calcula mediante un aparato de ultrasonidos, a frecuencias de 5-10 MHz.

El estudio no observa cambios significativos en los perfiles metabólicos ni en la cIMT en ninguno de los 3 grupos. Respecto a la FMD, sí que se muestra una reducción del efecto sobre la función endotelial con el tratamiento anti-TNF α a largo plazo, mientras que para el grupo DMARDs se mantiene estable. Concluye que los efectos de las terapias biológicas sobre la función endotelial son escasos y no significativos a largo plazo. Hay que completar los estudios sobre el efecto del tratamiento anti-TNF α en la inflamación y el daño endotelial.

Estudio con muestra pequeña no randomizada, pero diseño y procedimientos adecuados (SING 1+).

K Angel, S Provan, M Fagerhol, P Mowinckel, TK Kvien, D Atar. Effect of 1-Year Anti-TNF- α Therapy on Aortic Stiffness, Carotid Atherosclerosis, and Calprotectin in Inflammatory Arthropathies: A Controlled Study (15)

Estudio publicado en enero 2012. Tiene el objetivo de valorar como afecta 1 año de terapia biológica anti-TNF α sobre la PWV y la CIMT en pacientes adultos afectados de RA, AS y PsA, en comparación con un grupo control. También pretende explorar la relación entre los valores de calprotectina y estos parámetros de función endotelial, junto a otros valores relacionados con la inflamación y la actividad de la enfermedad. El estudio incluye a un total de 55 pacientes, 19 formando parte del grupo control y 36 en tratamiento con anti-TNF α (etanercept 17, adalimumab 10, infliximab 9). Se excluye a esos pacientes con riesgo metabólico conocido y/o afectación cardíaca o renal.

Para el registro de la CIMT se utiliza el modelo Art.Lab Esaote (10-5 MHz), y se determinan sus valores en el inicio y a los 12 meses de tratamiento. También se calculan los parámetros: PWV, índices de actividad de la enfermedad (HAQ y DAS28), VSG, CRP, colesterol total, LDL, HDL y la calprotectina.

Después de 12 meses de tratamiento, la PWV y la CIMT siguieron una progresión descendiente en comparación con el grupo control, siendo solo la reducción de la PWV significativa. La evolución de la actividad clínica y bioquímica fue también favorable, mientras que el perfil lipídico fue similar entre los grupos. Concluye que la terapia mediante anti-TNF es positiva para mejorar la afectación endotelial y la progresión de la enfermedad, y destaca la asociación entre los valores de calprotectina y la PWV.

Estudio con muestra pequeña no randomizada, pero diseño y procedimientos adecuados (SING 1+).

H Jokai, J Szakonyi, O Kont, M Marschalko, K Szalai, S Karpati, P Hollo. Impact of effective tumor necrosis factor- α inhibitor treatment on arterial intima-media thickness in psoriasis: Results of a pilot study (16)

Estudio publicado en julio 2013. Este estudio piloto prospectivo pretende investigar el potencial efecto de la terapia anti-TNF α durante 6 meses en la evolución de la CIMT, en pacientes afectados de psoriasis severa. El estudio cuenta con una muestra de 16 pacientes candidatos a recibir anti-TNF α (etanercept, infliximab, adalimumab), a dosis estándar (17). En el inicio de tratamiento y a los 6 meses, se determinó la actividad de la enfermedad mediante la PASI, PCR y VSG. Se incluyeron otros parámetros analíticos, como el perfil lipídico y la glicemia. Para determinar la CIMT se utilizó el HitachiPreirus (14 MHz).

Pasados los 6 meses de tratamiento, se observó una clara mejoría en el PASI y la evolución de la enfermedad. No obstante, no se observaron cambios significativos en el perfil lipídico ni la curva de glucosa. Por otro lado, se clasificaron los pacientes en grupos, según la presencia de placas carotídeas en T0. Aquellos pacientes sin arteriosclerosis previa presentaron una reducción la CIMT y de la sintomatología, mientras que en pacientes con placas subyacentes no se observaron cambios ni mejorías en la progresión de la arteriosclerosis.

Estudio con alto riesgo de sesgo debido a muestra pequeña y procedimientos autocontrolados (SING 2-)

EA Brezinski, MR Follansbee, EJ Armstrong, AW Armstrong. Endothelial dysfunction and effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review (18)

Revisión sistemática publicada en 2014. Primera revisión sistemática conducida a una población de muestras científicas que examinan la disfunción endotelial en pacientes con psoriasis y PsA. Adicionalmente, también mide el nivel endotelial en pacientes tratados con anti-TNFa, para determinar como afectan estos fármacos en su progresión. La búsqueda de artículos se realizó utilizando las plataformas Medline y Web of Science, y se acabaron incluyendo un total de 9 artículos.

En la primera parte de la revisión, se muestra que la psoriasis y la PsA tienen un incremento del daño arterial y un incremento de la cIMT comparado con la población control (gente con patología ausente). También relacionan la duración de la enfermedad con un mayor daño endotelial. Respecto a los anti-TNFa, especifican que se requieren más estudios con mayor potencia y tiempo de seguimiento para evaluar el efecto de esta terapéutica sobre la función endotelial.

Esta revisión se encuentra con limitaciones en la calidad y extensión de la muestra. Se requieren más estudios para lograr determinar el mecanismo fisiopatológico compartido entre la psoriasis y la arteriosclerosis, y para poder definir la relación entre el riesgo cardiovascular y esta enfermedad inflamatoria crónica. También se recomienda establecer los métodos para detectar la arteriosclerosis subclínica y estudios de muestra amplia y randomizada para estudiar el efecto de los anti-TNFa en la modulación de la función endotelial.

La parte incluida dentro de la revisión cuenta con una muestra de poca potencia y con riesgo de sesgo. Esto se debe al reducido número de estudios revisados y la escasa evidencia de estos (SING 1-)

R Ramonda, M Puato, L Punzi, M Rattazzi, M Zanon, G Balbi, A Ortolan, P Frallonardo, E Faggin, M Plebani, M Zaninotto, M Lorenzin, P Pauletto, A Doria. Atherosclerosis progression in psoriatic arthritis patients despite the treatment with tumor necrosis factor-alpha blockers: A two-year prospective observational study (19)

Estudio publicado en febrero 2014. El objetivo de este estudio es de evaluar el efecto 2 años de tratamiento con anti-TNFa sobre el remodelado vascular, la inflamación y la actividad inflamatoria, en pacientes con PsA sin antecedentes cardiovasculares ni metabólicos conocidos. Consta con una muestra de 32 pacientes (21 etanercept, 6 adalimumab, 5 infliximab), incluidos según los criterios CASPAR (20) y candidatos a recibir terapia biológica. Se excluyen a aquellos individuos con fallo renal, antecedentes de accidentes cardiovasculares y/o isquémicos, y presencia de síndrome metabólico o metabolopatías activas. También se excluye a los fumadores activos.

En T0, se determina la actividad de la enfermedad mediante los índices TJ, SJ y DAS28-CRP. Se añaden los determinantes bioquímicos del colesterol total, c-HDL, c-LDL, triglicéridos, glucemia, CRP, VSG, IL-6, TNF-a y OPG. Para el cálculo de la cIMT se utiliza el Aspen Advanced USS (7-10 MHz), y también se determina la función endotelial con el FMD de las arterias braquiales.

Después del seguimiento, se observa un descenso significativo de la actividad de la enfermedad (descenso en la puntuación de los índices) y de los parámetros inflamatorios. También disminuyen los niveles de c-LDL, triglicéridos y glucosa. Por otro lado, hay un crecimiento significativo de la cIMT, mientras que la FMD se mantiene

constante. Concluye que la hipótesis anti-TNF α puede no ser válida para contrarrestar la evolución de la arteriosclerosis.

Estudio con muestra pequeña, pero diseños y procedimientos adecuados (SING 1+)

A. Martínez-Lopez, G. Blasco-Morente, I Perez-Lopez, J Tercedor-Sanchez, S Arias-Santiago. Studying the effect of systemic and biological drugs on intima-media thickness in patients suffering from moderate and severe psoriasis (21)

Estudio publicado en enero 2018. El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de las terapias sistémicas y biológicas (anti-TNF, IL-23/-17/-12) sobre la IMT, en pacientes con psoriasis de moderada a severa. Como objetivos secundarios, también se pretende determinar el rol de las drogas en los marcadores analíticos de la insulina y el perfil lipídico. Se realizó un estudio longitudinal con un tiempo de seguimiento de 8 meses, con una muestra de 53 pacientes. Solo se incluyeron a aquellos pacientes sin antecedentes relevantes a nivel cardiovascular, inmunitario ni metabólico. De estos pacientes, 10 fueron tratados con MTX, 10 con ciclosporina, 10 con acitretina, 13 mediante anti-TNF α (adalimumab o infliximab) y 10 con anti-IL23/-17/-12 (ustekinumab). Todos recibieron dosis acorde con la S3 European Guidelines (17)

Para el estudio de la cIMT, se empleó el aparato Esaote MyLab Gold 25 (25 mHz). Los pacientes con ateromatosis subclínica presente en T0 fueron excluidos del estudio. También se determinó la PASI, el IMC, el perfil lipídico, ALT, creatinina, glicemia, niveles de insulina, PCR y VSG.

Los resultados reflejan una tendencia al descenso de la cIMT en pacientes tratados mediante anti-TNF α y anti-IL23/-17/-12, en concreto mediante ustekinumab ($p=0.005$), y metotrexate ($p=0.045$). También podemos observar un descenso significativo de los niveles de insulina y glucosa en pacientes tratados con fármacos biológicos, especialmente utilizando los anti-TNF α .

Podemos estimar el poder preventivo de los nuevos targets ante posibles eventos cardiovasculares mayores, pero se requieren más estudios con mayores evidencias significativas para poder determinar el efecto real de estos fármacos en psoriasis.

Muestra pequeña, pero diseño del estudio y procedimientos adecuados (SING 1+).

A Ortolan, R Ramonda, M Lorenzin, R Pesavento, A Spinazzè, M Felicetti, C Nardin, M Rattazzi, A Doria, M Puato. Subclinical atherosclerosis evolution during 5 years of anti-TNF-alpha treatment in psoriatic arthritis patients (22)

Estudio publicado en abril 2020. Continuación del estudio prospectivo observacional publicado en 2014 por R Ramonda et al. con el objetivo de determinar cómo afecta el tratamiento anti-TNF α durante 5 años en el remodelado vascular, la inflamación y la evolución clínica de la PsA. De los 32 pacientes iniciales, seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión comentados anteriormente, 28 de ellos prosiguieron con el seguimiento de 5 años de tratamiento anti-TNF α , y se determinaron diferentes variables a tiempo inicial, 2 años y 5 años. La actividad de la enfermedad e inflamación se calculó según las escalas TJ, SJ y PASI, y los biomarcadores PCR, hs-PCR, TNF- α y OPG. También se añadió la valoración del perfil lipídico, los niveles de glucosa, la presión arterial (SBP y DBP) y el cIMC. Para la determinación de la cIMT, se siguió utilizando el mismo modelo de ultrasonidos, Aspen Advanced Ultrasound System (7-10 MHz), calculando CIMT-mean y CIMT-max y también la FMD.

Los resultados de este estudio, ofreciendo una continuación de la discusión del estudio *R Ramonda et al.*, muestran que después de un empeoramiento inicial de la arteriosclerosis subclínica, se consigue una estabilización a 5 años. Esto sugiere que el tratamiento mediante anti-TNFa puede tener efecto si se utiliza de forma prolongada, mejorando el control de la enfermedad y estabilizando los niveles de arteriosclerosis. También concluye que el efecto anti-TNFa sobre la progresión de la arteriosclerosis puede variar según el grado de afectación y la duración de la enfermedad.

Muestra pequeña, pero diseño del estudio y procedimientos adecuados, siguiendo los marcos ya fijados en el estudio previo (SING 1+).

M. Marovt, P Marko, M Pirnat, R Ekart. Effect of biologics targeting interleukin-23/-17 axis on subclinical atherosclerosis: results of a pilot study (23)

Publicado en enero 2020. Estudio piloto prospectivo, centrado en pacientes con psoriasis moderada-severa y con indicación de terapia biológica. Tiene el objetivo de investigar cómo afecta el tratamiento mediante IL-23/-17 en la estructura y función vascular mediante la determinación de la PWV y la cIMT, haciendo un control al inicio (T0) y pasados 6 meses de tratamiento (FU1). La muestra fue de 15 adultos, de los cuales 4 presentan PsA concomitante y 9 tienen comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular asociados. Se inició una monoterapia biológica, donde 10 pacientes recibieron secukinumab, 4 ustekinumab, 1 ixekizumab, según dosis estándar (17).

El estudio de la cIMT se realizó mediante el aparato de ultrasonido Aplio 500 Toshiba (13-18 Hz). Los pacientes con arteriosclerosis subclínica presente en T0 fueron descartados. También se determinó la PWV y la respuesta clínica con BSA y/o PASI.

En los resultados del estudio, se observó que los targets IL-23/-17 son muy efectivos para el tratamiento de la psoriasis. Sin embargo, los resultados son neutros en relación con la cIMT y la función PWV. Se requieren más estudios con una muestra más amplia, un mayor tiempo de seguimiento y una estratificación según el riesgo cardiovascular.

Estudio con alto riesgo de sesgo debido a muestra pequeña y procedimientos autocontrolados (SING 2-).

	Muestra	Características de la muestra	Target	Tiempo de seguimiento	Limitaciones
<i>LS Tam et al.</i>	N 40 - 9 tto 24 meses (g1) - 11 tto 12 sem (g2) - 20 control (g3)	Inclusión: pacientes con PsA activa	Tratamiento con anti-TNFa, 50% en coterapia con MTX	T0 FU1: 12 semanas FU2: 24.7±3.9 meses	Muestra pequeña, sesgo de la muestra, diseño del estudio abierto.
<i>G Mazzocchi et al.</i>	N 36 - 12 hombres - 24 mujeres Edad 52±9.8 años RA: 25 PsA: 11	Exclusión: diabetes mellitus, fallo renal, fumadores activos, enfermedades pulmonares, arritmias, enfermedad cardíaca y/o cardiovascular conocida, enfermedades cerebrovasculares, enfermedad arterial periférica y neoplasias	Tratamiento: - g1 (n 10): etanercept - g2 (n 13): infliximab - g3 (n 13): leflunomida o MTX (DMARDs)	T0 FU1: 8 semanas FU2: 12 semanas	No grupo control con pacientes sanos, muestra pequeña no randomizada.
<i>K Angel et al.</i>	N 55 - 36 tratamiento - 19 control	Inclusión: >18 años, clínica inflamatoria activa, criterios para terapia anti-TNFa, biologic-naive. Exclusión: HTA no controlada, dislipemia no controlada, arritmia cardíaca	Monoterapia a dosis estándar: 17 Etanercept 10 Adalimumab 9 Infliximab	T0 FU1: 12 meses	Estudio no randomizado, muestra pequeña
<i>H Jókai et al.</i>	N 16 - 13 hombres - 3 mujeres Edad 44.25 (24-66) g1: <60a, sin arteriosclerosis visible (n 13)	Inclusión: pacientes con psoriasis severa crónica activa, indicación anti-TNFa.	Tratamiento a dosis estándar: 3 etanercept 7 infliximab 6 adalimumab	T0 FU1: 6 meses	Muestra pequeña, no estratificada según riesgo cardiovascular, estudio self-controlled

	g2: >60a, placas calcificadas (n 3)				
<i>R Ramonda et al.</i>	N 32 - 17 hombres - 15 mujeres Edad 51 ± 8 años	Inclusión: criterios CASPAR y candidatos a recibir anti-TNFa Exclusión: FG <60 ml/min, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad coronaria, angina de pacho, infarto de miocardio, avc, isquemia, o metabolopatías. Fumadores activos.	Tratamiento a dosis estándar: 21 etanercept 6 adalimumab 5 infliximab	T0 FU1: 24 meses	Muestra pequeña, no grupo control, no comparación terapéutica biológica vs no biológica.
<i>A Martinez-Lopez et al.</i>	N 53 Edad 47.92	Inclusión: >18 años, PASI ≥5. Exclusión: antecedentes personales de artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, angina de pecho, iam, ictus, enfermedad arterial periférica, diabetes mellitus, dislipemia, insuficiencia/enfermedad renal, insuficiencia/enfermedad hepática, hepatopatía, presencia placa ateroma carotídea en T0	Monoterapia a dosis estándar: 10 MTX 10 Ciclosporina 10 Acitretina 13 Infliximab / Adalimumab 10 Ustekinumab	T0 FU1: 8.6 meses	Muestras pequeñas incluidas en los diferentes subgrupos terapéuticos, no comparación con otros targets como anti-IL17 y anti-PDE4
<i>A Ortolan et al.</i>	N 32 - 17 hombres - 15 mujeres Edad 51 ± 8 años en FU2: n 28	Inclusión: criterios CASPAR y candidatos a recibir anti-TNFa. Pacientes previamente incluidos en el estudio <i>R Ramonda et al.</i> Exclusión: FG <60 ml/min, diabetes mellitus, antecedentes de enfermedad coronaria, angina de pacho, infarto de miocardio, avc,	Tratamiento a dosis estándar: 21 etanercept 6 adalimumab 5 infliximab	T0 FU1: 24 meses FU2: 5 años	Muestra pequeña, falta de grupo control

		isquémia, o metabolopatías. Fumadores activos.			
<i>M Marovt et al.</i>	N 15 - 7 mujeres - 8 hombres Edad 49.2 (32-64)	Inclusión: >10 (PASI, BSA, DLQI), ≥3 meses terapia sistémica inefectiva o contraindicada, biologic-naive. Exclusión: no cálculo IMT si evidencia placa carotídea en T0.	Monoterapia biológica a dosis estándar: 10 secukinumab 4 ustekinumab 1 ixekizumab	T0 FU1: 6 meses	Muestra pequeña, estudio self-controlled, no estratificación según riesgo CV, periodo observacional corto

	ITM	Resultados significativos
<i>LS Tam et al.</i>	CIMT max (T0 vs FU1 vs FU2) - g1: 0.81 vs 0.80 vs 0.75 - g2 : 0.78 vs 0.74 vs 0.78 - g2 : 0.90 vs --- vs 0.87	Sin otras derteminaciones
<i>G Mazzocchi et al.</i>	CMIT - Cambios no significativos	FMD DMARDs - 12.8 ± 0.02 vs 13.2 ± 0.03, p=0.243 FMD etanercept - 13.1 ± 0.01 vs 18.8 ± 0.01, p<0.0001 FMD infliximab - 11.8 ± 0.09 vs 16.7 ± 0.09, p<0.01
<i>K Angel et al.</i>	T0 vs FU1 - Anti-TNFa: 0.542 vs 0.542, p=0.60 - Control: 0.551 vs 0.569, p=0.02	PWV - Anti-TNFa : 7.48 vs 6.94, p<0.001 - Control : 7.50 vs 7.56, p=0.66
<i>H Jókai et al.</i>	T0 vs FU1	- PASI: 25.64 (21.2-32.4) vs 1.04 (0.00-8.8)

	<ul style="list-style-type: none"> - g1: 0.87±0.34 vs 0.71±0.23, p=0.0002 - g2: sin cambios significativos 	- No cambios significativos en otros parámetros
<i>R Ramonda et al.</i>	<p>CIMT mean (T0 vs FU1)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0.75 ± 0.12 vs 0.95 ± 0.39, p<0.0005 <p>CIMT max (T0 vs FU1)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0.90±0.23 vs 1.08±0.43, p<0.0005 	<ul style="list-style-type: none"> - DAS28-CRP : 4.16±0.66 vs 2.30±0.82, p<0.0005 - c-LDL (mmol/L) : 3.48±0.96 vs 3.10±0.87, p=0.013 - Triglicèrids (mmol/L): 1.47±0.82 vs 1.24±0.59, p=0.036 - Glucosa (mmol/L) : 5.12±0.97 vs 5.39±0.83, p=0.024
<i>A Martinez-Lopez et al.</i>	<p>T0 vs FU1</p> <ul style="list-style-type: none"> - MTX: 570.33 vs 523.65, p=0.045 - Ciclosporina: 622.72 vs 655.23, p=0.173 - Acitretina: 623.40 vs 614.73, p=0.816 - Anti-TNFa : 666.92 vs 636.64, p=0.509 - Anti-IL12/23 : 658.18 vs 583.59, p=0.005 	<ul style="list-style-type: none"> - PASI sistèmicos : 9.33 vs 2.36, p<0.001 - PASI biològics: 8.80 vs 1.83, p<0.001 <p>Niveles de insulina:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anti-TNFa : 100.77 vs 90.60, p=0.009 - Anti-IL12/23 : 104.10 vs 95.29, p=0.003 <p>Niveles de glucosa :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anti-TNFa : 100.77 vs 90.69, p=0.009 - Anti-IL12/23: 104.10 vs 95.20, p=0.003 <p>Niveles de c-LDL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Terapias biològics: 119.16 vs 134.11, p<0.001
<i>A Ortolan et al.</i>	<p>CIMT mean (FU1 vs FU2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0.9 ± 0.4 vs 0.9 ± 0.3, ns <p>CIMT max (FU1 vs FU2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1.1 ± 0.4 vs 1.1 ± 0.3, ns 	<ul style="list-style-type: none"> - PAD (mmHg) : 80 ± 10 vs 74 ± 7, p<0.001 - Triglicèrids (mmol/L) : 1.25 ± 0.15 vs 1.72 ± 0.62, <0.0001
<i>Marovt et al.</i>	<p>T0 vs FU1</p> <ul style="list-style-type: none"> - CIMT (mm) : 0.54 (±0.9) vs 0.53 (±0.9), p=0.74 	<p>T0 vs FU1</p> <ul style="list-style-type: none"> - PASI : 16.78 (11.00-19.8) vs 0.00 - BSA : 12.62 (8-20) vs 0.46 (0-3) - PWV : 8.59 (±1.96) vs 8.89 (±2.02), p=0.16 - PA diastòlica central (mmHg) : 75.73 (±9.42) vs 80.2 (±10.12), p=0.03

DISCUSIÓN

Durante estos últimos años, se ha demostrado que la psoriasis confiere un riesgo cardiovascular incrementado un 25% respecto a la población general. Este factor de riesgo es independiente a otros como la dislipemia, la obesidad, la diabetes, y otras enfermedades, que a su vez también están asociadas a la psoriasis (24). En un estudio de cohorte reciente, publicado por *Jung et al.* (25), se describe un incremento del índice de masa corporal (IMC), colesterol, presión arterial, prevalencia de diabetes, obesidad y dislipemia en pacientes afectados de psoriasis. Estos pacientes muestran una ratio elevada de proceso arteriosclerótico y accidentes cardiovasculares y, por estos mecanismos, se ha observado que la psoriasis incrementa el riesgo de mortalidad global, en concreto la mortalidad cardiovascular (26).

Se conoce que la psoriasis es un proceso inflamatorio sistémico que activa los linfocitos Th1 y Th17, citoquinas como las interleucinas IL2, IL-6, IL-17, IL-23 y TNFa, y otros marcadores inflamatorios. Comparando el perfil de citoquinas de la psoriasis con el de las lesiones arterioscleróticas, se observa una elevación de citoquinas y linfocitos Th1-Th17 compartida entre ambos (3). La expresión incrementada de estos mecanismos inflamatorios es lo que nos ayuda a relacionar a estas dos patologías, y numerosos estudios demuestran que modulando estas vías comunes se obtiene un doble beneficio, mejorando las lesiones cutáneas y el riesgo cardiovascular asociado (27)(28). Así, acabar de concretar la fisiopatología es crucial para estructurar la diana terapéutica exacta, y así poder llegar al control completo de la enfermedad y sus enfermedades relacionadas.

Existen múltiples estudios se han diseñado para evaluar la eficacia de las terapias sistémicas en la reducción del riesgo cardiovascular. El MTX es uno de los fármacos utilizados en primera línea para el tratamiento de la psoriasis, siendo accesible y coste-efectivo. Se ha relacionado con una disminución del riesgo cardiovascular y una mejora en los valores de la cIMT y FMD, sobre todo si se asocia a ácido fólico (29). Estudios, como el publicado por *Balanescu et al.* (30), muestran que los beneficios del MTX son más favorables comparado con esos pacientes que reciben otros DMARDs, como la ciclosporina y los retinoicos, que incluso se asocian con otros efectos adversos que incrementan el riesgo CV (31).

Los nuevos modelos de tratamiento, conocidos como fármacos biológicos, han mostrado un buen perfil de seguridad y se relacionan con un buen control de la inflamación y la clínica de la enfermedad. Hay descritos algunos estudios que relacionan su potencial efecto sobre el riesgo cardiovascular, pero en general los resultados son contradictorios (32). Analizando los grupos por separado, los anti-TNFa han demostrado mejorar la función endotelial reduciendo el riesgo de infarto de miocardio (32) y se correlacionan con una reducción de la cIMT, con respecto a los pacientes tratadas con terapias tópicas o sistémicas (33)(34). Aunque la mayoría de las investigaciones sobre el riesgo cardiovascular y el impacto de los anti-TNFa muestran datos favorables y una tendencia a la reducción del riesgo, no todos los estudios son concluyentes y las correlaciones siguen sin ser unívocas. Por lo que refiere a los anti-IL23/-17, hay una menor muestra de estudios y, por lo general, no presentan diferencias significantivas en el riesgo cardiovascular y la progresión de enfermedad vascular subclínica (35)(36). Solo un ensayo clínico en fase IV, publicado por *Gelfand et al.* (37), ha demostrado la eficacia del ustekinumab en la reducción transitoria de la inflamación vascular y un descenso de marcadores inflamatorios de forma duradera. Por el momento, los resultados son escasos pero prometedores, haciendo destacar el protagonismo creciente de los fármacos biológicos en los beneficios para la protección y prevención cardiovascular.

En esta revisión, se pretendía extraer conclusiones más firmes acerca del efecto de las terapias biológicas en la función endotelial y la progresión de la arteriosclerosis subclínica. En estudio piloto de *Martov et al* (23) se muestra que un tratamiento sistémico con biológicos de target anti-IL23/-17 produce un impacto no significativo en la cIMT o en la PWV, por lo que no repercute en la función endotelial. Es el primer estudio centrado en valorar esta asociación. *Ortolan et al* (22) y *Ramonda et al* (19) demostraron que una terapia de larga duración mediante anti-TNFa puede ayudar a estabilizar la progresión de la arteriosclerosis subclínica (valor estable de la cIMT), mientras que en terapias cortas estas diferencias no son significativa. *Martinez-Lopez et al* (21) reflejaron que pacientes tratados con MTX o ustekinumab presentan una reducción del grosor cIMT, a la vez que un descenso en las glicemias y niveles de insulina. *Mazzocchi et al* (14) demostraron un efecto positivo de la terapia de larga duración anti-TNFa sobre la FMD, pero no observaron diferencias significativas en los valores cIMT ni en los perfiles lipídicos ni glicémicos. *Di Mino et al* (6) observaron que los pacientes con psoriasis tratados con anti-TNFa muestran unos valores cIMT significativamente más bajos que los pacientes con psoriasis tratados con fármacos convencionales, y *Tam et al* (13) concluyen que el tratamiento con anti-TNFa durante 12 meses disminuye significativamente la cIMT y la inflamación vascular. *Angel et al* (15) afirman que una terapia de larga duración con anti-TNFa mantiene un efecto beneficioso sobre la progresión de la cIMT en pacientes con artropatías inflamatorias. Finalmente, el estudio publicado por *Jokai et al.* (16) se centra en destacar el rol TNFa en la fisiopatología de la enfermedad, y su efecto sobre inflamación endotelial, el riesgo cardiovascular, el metabolismo lipídico y la resistencia a la insulina. Se fija en los estudios publicados anteriormente para hacer el diseño, y en su estudio de 6 meses de tratamiento con anti-TNFa se observa una reducción significativa de la cIMT junto a una mejora clínica y los parámetros inflamatorios, pero, sin embargo, estas mejoras no se observan en paciente con un curso de la enfermedad avanzado con arteriosclerosis ya presente.

Es necesario puntualizar que solo se ha realizado otra revisión sistemática previamente, publicada por *EA Brezinski et al* en 2014 (18), dedicada a examinar la función endotelial en pacientes con Ps y PsA y a evaluar los efectos de las terapias biológicas. Las conclusiones que extraemos son las mismas: hay evidencias de que la psoriasis y PsA presentan un incremento de arteriosclerosis precoz, determinado por un aumento de la cIMT. Este alto cIMT y riesgo cardiovascular se relaciona con una mayor severidad clínica y duración de la inflamación sistémica. Destacando la relevancia de los anti-TNFa y los anti-IL23/-17 en el tratamiento de la enfermedad, los estudios han mostrado resultados contradictorios en la evolución de la cIMT.

Esta revisión se ha visto limitada por la calidad y potencia de la muestra de artículos seleccionados. La mayoría de los estudios están diseñados con una amplitud de muestra pequeña, no randomizada y, por lo tanto, son de escaso nivel de evidencia científica. Las indicaciones de terapia biológica son muy concretas, quedando la cartera de pacientes muy reducida, y no se pueden crear grupos aleatorios por incapacidad ética. También es difícil comparar y estandarizar los resultados obtenidos por las diferencias entre los diseños y debido a que la técnica cIMT es operador-dependiente. Se han planteado algunas contradicciones acerca de la fiabilidad de la técnica cIMT para el estudio de la arteriosclerosis subclínica (38)(39). Para su estudio, sería recomendable incorporar a la estratificación del riesgo cardiovascular una ecografía de arteria femoral, que mejora el diagnóstico de arteriosclerosis subclínica con respecto a la ecografía de territorio carotídeo (42). También sería recomendable contrastarlo con otros métodos como la ecografía de detección de placa de ateroma o las técnicas invasivas FDG-PET/TAC, que han mostrado superar las capacidades de la técnica cIMT.

Esta revisión ha aportado evidencias sobre la afectación endotelial y el riesgo cardiovascular asociado a pacientes con psoriasis y artritis psoriásica. Se nos plantean nuevos horizontes terapéuticos y preventivos utilizando los beneficios de las terapias biológicas, pero para poder afirmar hipótesis cardioprotectoras se requiere continuar con los estudios y ampliar los diseños.

CONCLUSIÓN

Esta revisión se ha centrado en determinar los efectos de las terapias biológicas en la evolución de la ateromatosis carotídea mediante la técnica cIMT. Las evidencias sugieren una tendencia a la mejora de la función endotelial en pacientes tratados con anti-TNF α , mientras que los resultados son neutros en los valores de los pacientes tratados con anti-IL23/-17. Más publicaciones y diseños son necesarios para establecer la verdadera relación entre los fármacos biológicos, la evolución de la ateromatosis carotídea y su repercusión global sobre el riesgo cardiovascular.

FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

1. Schön MP, Boehncke W-H, Bröcker EB. Psoriasis: Clinical manifestations, pathogenesis and therapeutic perspectives. *Discov Med.* junio de 2005;5(27):253-8.
2. Michalska A, Teichman R, Kręcisz B, Siudak Z, Stępień R, Sadowski M. Cardiovascular risk in patients with plaque psoriasis and psoriatic arthritis without a clinically overt cardiovascular disease: the role of endothelial progenitor cells. *Adv Dermatol Allergol.* 2020;37(3):299-305.
3. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol.* agosto de 2008;159 Suppl 2:10-7.
4. Peralta C, Hamid P, Batool H, Al Achkar Z, Maximus P. Psoriasis and Metabolic Syndrome: Comorbidities and Environmental and Therapeutic Implications. *Cureus [Internet].* 12 de diciembre de 2019 [citado 15 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/23382-psoriasis-and-metabolic-syndrome-comorbidities-and-environmental-and-therapeutic-implications>
5. Fernández-Armenteros JM, Gómez-Arbonés X, Buti-Soler M, Betriu-Bars A, Sanmartin-Novell V, Ortega-Bravo M, et al. Psoriasis, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. A population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* enero de 2019;33(1):128-35.
6. Di Minno MND, Iervolino S, Peluso R, Scarpa R, Di Minno G. Carotid Intima-Media Thickness in Psoriatic Arthritis: Differences Between Tumor Necrosis Factor- α Blockers and Traditional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* marzo de 2011;31(3):705-12.
7. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 1 de marzo de 2020;156(3):258.
8. Polak JF, O'Leary DH. Carotid Intima-Media Thickness as Surrogate for and Predictor of CVD. *Glob Heart.* 1 de septiembre de 2016;11(3):295.
9. Liu D, Du C, Shao W, Ma G. Diagnostic Role of Carotid Intima-Media Thickness for Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *BioMed Res Int.* 27 de febrero de 2020;2020:1-7.
10. Sharma M, Kasliwal R, Bansal M, Desai D. Carotid intima-media thickness: Current evidence, practices, and Indian experience. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(1):13.
11. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER, et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr.* febrero de 2008;21(2):93-111.
12. Issue Information-Declaration of Helsinki. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* marzo de 2019;34(3):Bmi-BMii.
13. Tam L-S, Li EK, Shang Q, Tomlinson B, Li M, Leung Y-Y, et al. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study. *Ann Rheum Dis.* abril de 2011;70(4):705-6.
14. Mazzocchi G, Notarsanto I, de Pinto GD, Pia Dagostino M, De Cata A, D'Alessandro G, et al. Anti-tumor necrosis factor- α therapy and changes of flow-mediated vasodilatation in psoriatic and rheumatoid arthritis patients. *Intern Emerg Med.* diciembre de 2010;5(6):495-500.
15. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens.* 1 de junio de 2012;25(6):644-50.
16. Jókai H, Szakonyi J, Kontár O, Marschalkó M, Szalai K, Kárpáti S, et al. Impact of effective tumor necrosis factor- α inhibitor treatment on arterial intima-media thickness in psoriasis: Results of a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* octubre de 2013;69(4):523-9.
17. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* octubre de 2009;23 Suppl 2:1-70.

18. Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ, Armstrong AW. Endothelial dysfunction and the effects of TNF inhibitors on the endothelium in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr Pharm Des.* 2014;20(4):513-28.
19. Ramonda R, Puato M, Punzi L, Rattazzi M, Zanon M, Balbi G, et al. Atherosclerosis progression in psoriatic arthritis patients despite the treatment with tumor necrosis factor-alpha blockers: A two-year prospective observational study. *Joint Bone Spine.* octubre de 2014;81(5):421-5.
20. Ocampo D V, Gladman D. Psoriatic arthritis. *F1000Research.* 2019;8.
21. Martinez-Lopez A, Blasco-Morente G, Perez-Lopez I, Tercedor-Sanchez J, Arias-Santiago S. Studying the effect of systemic and biological drugs on intima-media thickness in patients suffering from moderate and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* septiembre de 2018;32(9):1492-8.
22. Ortolan A, Ramonda R, Lorenzin M, Pesavento R, Spinazzè A, Felicetti M, et al. Subclinical atherosclerosis evolution during 5 years of anti-TNF-alpha treatment in psoriatic arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* febrero de 2021;39(1):158-61.
23. Marovt M, Marko PB, Pirnat M, Ekart R. Effect of biologics targeting interleukin-23/-17 axis on subclinical atherosclerosis: results of a pilot study. *Clin Exp Dermatol.* julio de 2020;45(5):560-4.
24. Martinez-Moreno A, Ocampo-Candiani J, Garza-Rodriguez V. Psoriasis and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *Korean J Fam Med.* 9 de junio de 2020;
25. Jung KJ, Kim T-G, Lee JW, Lee M, Oh J, Lee S-E, et al. Increased risk of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with psoriasis in Korea: A 15-year nationwide population-based cohort study. *J Dermatol.* octubre de 2019;46(10):859-66.
26. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(3):225-30.
27. Harrington CL, Dey AK, Yunus R, Joshi AA, Mehta NN. Psoriasis as a human model of disease to study inflammatory atherogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1 de mayo de 2017;312(5):H867-73.
28. Sajja AP, Joshi AA, Teague HL, Dey AK, Mehta NN. Potential Immunological Links Between Psoriasis and Cardiovascular Disease. *Front Immunol.* 2018;9:1234.
29. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 1 de noviembre de 2011;108(9):1362-70.
30. Bălănescu A-R, Bojincă VC, Bojincă M, Donisan T, Bălănescu SM. Cardiovascular effects of methotrexate in immune-mediated inflammatory diseases. *Exp Ther Med.* febrero de 2019;17(2):1024-9.
31. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI, Bagel J, Lebwohl M, Blauvelt A, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol.* enero de 2014;70(1):168-77.
32. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol.* abril de 2017;176(4):890-901.
33. Wu JJ, Sundaram M, Cloutier M, Gauthier-Loiselle M, Guérin A, Singh R, et al. The risk of cardiovascular events in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors versus phototherapy: An observational cohort study. *J Am Acad Dermatol.* julio de 2018;79(1):60-8.
34. Wu JJ, Guérin A, Sundaram M, Dea K, Cloutier M, Mulani P. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors versus methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* enero de 2017;76(1):81-90.
35. Saurat J-H, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne J-P, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* marzo de 2008;158(3):558-66.

36. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis.* enero de 2018;9(1):5-21.
37. Gelfand JM, Shin DB, Alavi A, Torigian DA, Werner T, Papadopoulos M, et al. A Phase IV, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Study of the Effects of Ustekinumab on Vascular Inflammation in Psoriasis (the VIP-U Trial). *J Invest Dermatol.* enero de 2020;140(1):85-93.e2.
38. Shah PK. Does Reduced Carotid Intima Media Thickness Progression Predict Cardiovascular Risk Reduction? *Circulation.* 18 de agosto de 2020;142(7):643-4.
39. Zyriax B-C, Dransfeld K, Windler E. Carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in healthy volunteers. *Ultrasound J.* 11 de marzo de 2021;13(1):17.
40. 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.* junio de 2008;58(6):1031-42.
41. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 10 de septiembre de 2019;140(11):e596-646.
42. Lucatelli P, Fagnani C, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Stazi MA, Salemi M, et al. Femoral Artery Ultrasound Examination. *Angiology.* marzo de 2017;68(3):257-65.



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

Carla Malagarriga Albreda