

TESIS DOCTORAL

**Efecto de la terapia UVB de banda estrecha
sobre la síntesis de vitamina D y los parámetros
de síndrome metabólico en pacientes con
psoriasis moderada y grave**

Jorge Romaní de Gabriel

2012

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Medicina
Corporació Sanitària i Universitària Parc Taulí

Dirigida por:

Dr. José M. Carracosa Carrillo

Dr. Miquel Ribera Pibernat

**Tesis presentada por Jorge Romaní de Gabriel para
optar al grado de Doctor en Medicina**

2012

Este trabajo ha podido ser financiado en parte gracias a la beca CIR concedida en la 11ª convocatoria de las *Beques Taulí de Recerca* otorgada por la *Fundació Parc Taulí*

Los resultados iniciales de este trabajo han sido aceptados para publicación en el *British Journal of Dermatology* bajo el artículo: Romaní J, Caixás A, Carrascosa JM, Ribera M, Rigla M, Luelmo J. Effect of narrow-band UVB therapy on inflammatory markers and body fat composition in moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2012 (Epub ahead of print).
(Ver sección apéndices)

Indice

1. Agradecimientos	7
2. Prólogo	8
3. Introducción	12
3.1. La psoriasis	12
3.1.1. Patogénesis	13
3.1.2. Psoriasis: ¿un proceso inflamatorio cutáneo o sistémico?	15
3.1.3. Comorbilidades en la psoriasis	16
3.2. El síndrome metabólico	17
3.2.1. Criterios de síndrome metabólico	18
3.2.2. Relación entre la psoriasis y el síndrome metabólico	19
3.3. Vasculopatía y psoriasis	19
3.4. Hipertensión arterial y psoriasis	20
3.5. Obesidad y psoriasis	21
3.5.1. Adipoquinas y psoriasis	21
3.5.1.1. Leptina	22
3.5.1.2. Adiponectina	23
3.5.1.3. Resistina	23
3.5.1.4. Visfatina	24
3.5.1.5. Lipocalinas	24
3.5.1.6. Chemerina	25
3.5.1.7. Osteopontina	25
3.5.1.8. Omentina	26
3.5.1.9. Factor de necrosis tumoral alfa	26
3.5.1.10. Interleuquina 6	27
3.6. Dislipemia y psoriasis	28
3.7. Aterosclerosis y psoriasis	28
3.8. Diabetes mellitus, resistencia insulínica y psoriasis	29
3.9. Hepatopatía y psoriasis	30
3.10. Hiperhomocisteinemia y psoriasis	30
3.11. Estrés oxidativo, glicosilación proteica y psoriasis	32
3.12. La vitamina D	32
3.12.1. Historia evolutiva. Mecanismos de acción	32

3.12.2. Déficit de vitamina D en el mundo industrializado	33
3.12.3. Déficit de vitamina D y relación con el síndrome metabólico	34
3.12.4. Relación entre la vitamina D y la psoriasis	35
3.13. Fototerapia y psoriasis	37
3.13.1. Mecanismos de acción antipsoriásica de la fototerapia con ultravioleta B de banda estrecha	37
3.13.2. Acción de la UVBBE sobre la síntesis de vitamina D	37
4. Objetivos	40
4.1. Introducción	40
4.2. Objetivos del presente trabajo	40
4.2.1. Objetivo primario	40
4.2.2. Objetivos secundarios	40
5. Material y métodos	42
5.1. Criterios de inclusión	42
5.1.1. Pacientes	42
5.1.2. Controles	43
5.2. Criterios de exclusión	43
5.2.1. Pacientes y controles	43
5.2.2. Pacientes	44
5.2.3. Controles	44
5.3. Métodos	45
5.3.1. Tratamiento	45
5.3.2. Anamnesis	45
5.3.3. Determinaciones	46
5.3.4. Análisis estadístico	48
5.3.4.1. Comprobación de la distribución normal	48
5.3.4.2. Comparación de medias	48
5.3.4.3. Análisis multivariante	49
5.3.4.4. Análisis de componentes principales	50
6. Resultados	52
6.1. Edad y sexo	52
6.2. Pirámides de población	52
6.3. Índice de masa corporal media	53
6.4. Circunferencia de la cintura	53

6.5.	Porcentaje de masa grasa (bioimpedancia)	53
6.6.	Meses de inclusión	56
6.7.	Fototipo	56
6.8.	Exposición solar ambiental	57
6.9.	Antecedentes patológicos y criterios de síndrome metabólico	58
6.10.	Presión arterial	59
6.11.	Tipo y gravedad de la psoriasis	60
6.12.	Número de sesiones de fototerapia, dosis acumulada y mejoría del PASI	61
6.13.	Perfil lipídico y aterogénico	62
6.14.	Perfil glucémico y resistencia insulínica	64
6.15.	Marcadores inflamatorios	66
6.16.	Vitamina D y metabolismo fosfocálcico	69
6.17.	Homocisteína y cofactores relacionados	72
6.18.	Adipoquinas e interleuquinas	73
6.18.1.	Omentina	73
6.18.2.	Proteína ligadora de adipocitos-ácidos grasos (A-FABP)	74
6.18.3.	Receptor soluble del factor de necrosis tumoral (s-TNFR1)	75
6.18.4.	Leptina	75
6.18.5.	Resistina	77
6.18.6.	RBP-4 (Proteína ligadora de retinoides – 4)	77
6.18.7.	Lipocalina-2	78
6.18.8.	Interleuquina-17 (IL-17)	80
6.18.9.	Interleuquina-6 (IL-6)	80
6.19.	Análisis de componentes principales	82
7.	Discusión	87
8.	Limitaciones	100
9.	Conclusiones	102
10.	Bibliografía	104
11.	Apéndices	118

1. Agradecimientos

Debo primero agradecer a mis directores de tesis, José Manuel Carrascosa y Miquel Ribera, sus aportaciones, correcciones, entusiasmo y buen hacer para que este proyecto tuviera una conclusión provechosa.

A Mercedes Rigla, directora del Servicio de Endocrinología de mi hospital, que fue la gran facilitadora del proyecto.

A mi colaboradora la endocrinóloga Assumpta Caixás, que enseguida se incorporó al trabajo con enorme interés, aportando su grandísima capacidad de trabajo, su agudeza en la interpretación de los datos y su franca sonrisa.

A mi Jefe de Servicio, Jesús Luelmo, que creó un Servicio de Dermatología de la nada a base de entusiasmo.

A mis compañeros del Servicio.

A Pepi Ros, mi gran colaboradora en las tareas fototerapéuticas.

A Joan Carles Oliva por la asistencia estadística, y a Rocío Pareja por la asistencia técnica.

A los pacientes y controles que de forma voluntaria aceptaron participar en este estudio.

A mi familia, Eva, Santiago e Irene, sin los que nada podría tener sentido.

2. Prólogo

La vida está llena de casualidades, aunque eso que comúnmente se llama suerte es más bien algo para lo que cada uno debe poner, consciente o inconscientemente, sus propios medios. Cuando, acabada mi licenciatura, puede escoger mi especialidad, me decanté por la dermatología porque me fascinaban dos cosas de ella: el diagnóstico visual tan directo e instintivo, y la enfermedad sistémica que siempre podía subyacer a una lesión cutánea.

En el año 2009 el joven Servicio de Dermatología del Hospital Parc Taulí tuvo por primera vez su Unidad de Fototerapia. Aunque modesta, suplía el vacío histórico inexplicable de que no existiese esta opción terapéutica en ningún hospital del Vallés, un territorio densamente poblado del área metropolitana de Barcelona. Así, hasta entonces, nuestros pacientes susceptibles de ser tratados mediante fototerapia por diversas dermatosis debían peregrinar a otros hospitales de referencia para realizar dicho tratamiento. Mi jefe de servicio, el Dr Jesús Luelmo, decidió que uno de mis cometidos en el mismo sería encargarme precisamente de la Unidad de Fototerapia. De inmediato acepté y me puse a buscar qué línea de trabajo podría seguir dentro del mundo de la fotobiología, un campo en el que ya había sido convenientemente formado y estimulado durante mi residencia en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Fue casual que, comentando con mi colega y amigo José Manuel Carrascosa las posibles líneas de trabajo, él me sugiriera que indagara en el tema de la vitamina D, que en aquel momento experimentaba un verdadero “boom” en numerosos campos de la medicina. Así surgió la idea de darle vueltas a la fototerapia, la psoriasis, y el síndrome metabólico, e intentar no quedarme en la piel del paciente y hurgar en las consecuencias de la enfermedad cutánea sobre la totalidad del complejo sistema endocrino y metabólico.

Para poner en marcha mi idea, precisaba del apoyo y el asesoramiento del servicio de endocrinología, tarea que fue extremadamente fácil gracias al entusiasmo y la experiencia investigadora de Mercedes Rigla y Assumpta Caixás, a las que conocía de los años de residencia en el Hospital de Sant Pau. El proyecto está por lo tanto estrechamente relacionado con la endocrinología, una especialidad dentro de la cual me he sentido a gusto desde mis años de alumno interno en Santiago de Compostela en el Servicio de Endocrinología y Nutrición y posteriormente en el Servicio de Pediatría. De un visionario Profesor Cabezas Cerrato, entonces jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Xeral de Galicia, aprendí el entusiasmo que genera la investigación médica, y la absoluta necesidad de no apartarla nunca de la clínica. Las horas que allí pasé, en el ya lejano y desaparecido Hospital Xeral de Galicia, bajo

el orballo de Compostela, tuvieron como fruto mi tesina de licenciatura “Estudio de la intolerancia a la lactosa en adolescentes de Galicia”, y la experiencia de haber realizado ya una pequeña incursión en el mundo de la investigación en endocrinología se repite ahora, aunque como una derivación dentro de la especialidad que elegí, la dermatología. Así, deduzco que el haber acabado este proyecto es consecuencia de los caminos que uno ha ido eligiendo a lo largo de su vida profesional, y el haberme cruzado en dicho camino con personas entusiastas y capaces que me lo han allanado.

“Uns tocan o que saben. Outros saben o que tocan”
Manuel Villanueva de Poio, gaitero galego do século XIX,
mestre de Perfeuto Feijoo.

1. INTRODUCCIÓN

3. Introducción

3.1. La Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad poligénica altamente prevalente, que afecta entre un 1 % y un 3 % de la población general en la mayoría de los trabajos epidemiológicos publicados¹. Los estudios realizados en España apuntan a una incidencia entre el 1 y el 2 %². Es uno de los motivos de consulta más frecuentes en la consulta de dermatología, un proceso consumidor de ingentes recursos económicos, y causante de un impacto considerable sobre millones de personas.

La psoriasis puede ser clasificada en función de su gravedad. Entendemos psoriasis moderada o grave como aquella que ha recibido algún tratamiento sistémico o fototerapia en algún momento de su evolución. Se estima que una tercera parte de las psoriasis cumplen este criterio, aunque una gran proporción de pacientes con enfermedad moderada o grave puede estar siendo infratratada por falta de diagnóstico, por voluntad del propio paciente, o por limitaciones de medios en numerosos países del mundo.

La merma de la calidad de vida en los pacientes afectados de psoriasis es muy significativa. Los pacientes presentan ansiedad y depresión con mayor frecuencia que la población sana, explicable tanto por la repercusión de la enfermedad sobre la autoimagen y la exclusión social como por las comorbilidades asociadas. De ahí viene que la estimación de la gravedad de la psoriasis deba tener en cuenta también escalas de calidad de vida, que cuantifican el impacto de la psoriasis sobre la esfera psicosocial del paciente, y no sólo índices que valoran la extensión y gravedad clínica de la enfermedad. De éstos índices³, el más empleado es el PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), que tiene en cuenta la extensión que abarcan las lesiones, junto con su grado de eritema, infiltración y descamación. El índice BSA (*Body Surface Area*) cuantifica la gravedad de la psoriasis según el porcentaje de superficie corporal afectada. El índice DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) cuantifica el impacto cutáneo sobre la calidad de vida mediante preguntas que abarcan diferentes esferas psicosociales del paciente.

En su forma más frecuente, la psoriasis vulgar o en placas, provoca lesiones eritematosas y descamativas que afectan predominantemente las superficies extensoras de las extremidades y el cuero cabelludo. Sin embargo, la enfermedad puede generalizarse hasta afectar a cualquier área de la piel. Existen además formas clínicas menos frecuentes: la psoriasis en gotas, eritrodérmica, pustulosa, invertida o ungueal. La correspondencia histopatológica de las lesiones incluye una

hiperplasia de la epidermis con paraqueratosis, formación de abscesos subcórneos de neutrófilos, e inflamación dérmica.

A la morbilidad inherente a la enfermedad cutánea puede sumarse hasta en un 5-30 % de los pacientes la afectación articular, conocida como artritis psoriásica, que puede resultar altamente invalidante⁴.

La fisiopatología de la psoriasis incluye un patrón hereditario poligénico. La penetrancia de la enfermedad, su edad de presentación y la gravedad de su clínica depende de factores no aclarados completamente⁵.

3.1.1. Patogénesis

El conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad⁴ ha cambiado desde los años 90, en que era considerada un trastorno de la queratinización. En la actualidad⁵ se piensa que la psoriasis es una enfermedad autoinmune en la que los linfocitos T infiltran la piel en respuesta a un antígeno, todavía desconocido. Las pruebas de la implicación de las células T son múltiples. La psoriasis se asocia con diversos haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), mejora con los fármacos que inhiben a los linfocitos T (ciclosporina, tacrolimus), y empeora con administración de mediadores como la interleuquina-2, que los activa.

En un primer término, un estímulo desconocido actuaría, en un individuo predispuesto genéticamente, sobre los queratinocitos epidérmicos. Éstos activarían las células dendríticas, que formarían con los linfocitos T la “sinapsis inmunológica”. Esta colaboración desencadena la liberación de diversas moléculas de adhesión, factores de crecimiento y citoquinas.

Ante el aumento de los niveles de citoquinas en la lesión psoriática inicial, las células dendríticas segregan primero IL-12, y posteriormente IL-23, desencadenando la diferenciación de los linfocitos T cutáneos “naive” hacia una población Th1 o Th17, respectivamente. La diferenciación del linfocito hacia una u otra subpoblación depende, por lo tanto, del tipo de estímulo que recibe.

La población Th1 es responsable de la liberación de diversos mediadores como el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, IFN-gamma, IL-2, IL-6, IL17, IL8, IL12 e IL23. Estos mediadores son producidos por el mismo linfocito o por los queratinocitos epidérmicos activados. El TNF-alfa constituye la diana de diferentes moléculas biológicas empleadas desde hace años en terapéutica. Los Th1 son fundamentales para el desarrollo de la población de linfocitos CD8+.

La población Th17 produce principalmente IL-6, IL-17, IL-21 e IL-22, responsables (sobre todo las dos últimas) de la proliferación de los queratinocitos y de la angiogénesis. El eje IL-23/Th17 se ha convertido en una diana terapéutica que ya ha sido alcanzada con alguno de los nuevos fármacos biológicos. La IL-23 contribuye de forma determinante a la supervivencia y la proliferación de la población Th17, mientras que el factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) contribuye a su diferenciación inicial. Los linfocitos Th17 se han implicado sobre todo en la respuesta de tipo autoinmune.

Una tercera población de células T que desempeñan una función importante en la patogenia de la enfermedad son los linfocitos T reguladores (Treg). En la psoriasis se trata de una población cuyo número y función se encuentran disminuidos. Esta situación altera los niveles de factor de crecimiento transformante beta (TGF beta) e IL-10, que promueven la activación de las poblaciones Th1 y Th17 patogénicas. En cuanto a su uso como diana terapéutica, las células Treg son estimuladas por la fototerapia, disminuyendo la activación y proliferación de las células T efectoras CD4 + y CD8 +.

Se van implicando progresivamente nuevas poblaciones celulares en la patogenia de la psoriasis⁶. Así, los linfocitos Th22, población diferenciada a partir del linfocito T “naive” por la acción principalmente del TNF-alfa y la IL-6, productores de IL-22, se han involucrado en la psoriasis y pueden constituir en el futuro otro objetivo terapéutico.

Los linfocitos T son las primeras células que llegan a la lesión en sus fases iniciales, y son las que conducen a las alteraciones del proceso de queratinización⁵. A la vez actúan también como células presentadoras de antígeno al migrar a la piel. La inflamación conduce finalmente a una alteración de la cinética epidérmica, con la formación de hiperqueratosis característica de las placas de la psoriasis vulgar. La acción del factor de necrosis tumoral alfa produce nuevas citoquinas, incrementa la expresión de moléculas de adhesión y finalmente aumenta la actividad de la sintetasa del óxido nítrico (NOS) con la consiguiente realimentación del proceso inflamatorio. El propio queratinocito activado libera IL-1, citoquina que induce la expresión de selectinas en el endotelio responsables no sólo de acciones quimiotácticas sobre los linfocitos sino acciones a distancia que podrían explicar en parte la disminución de la sensibilidad a la insulina. Otras citoquinas liberadas por el queratinocito son: el TGF-alfa, la IL-3, la IL-6, la IL-8, el G-CSF, el GM-CSF y el M-CSF, que ejercen diversas acciones sobre los linfocitos, los fibroblastos y el endotelio. Otras células participantes en el proceso inflamatorio de la psoriasis serían los monocitos y las propias células dendríticas, que contribuyen a la hiperplasia de los queratinocitos a través de la potenciación de mediadores como: IL-1, IL-6 y GM-CSF⁷.

3.1.2. Psoriasis: ¿un proceso inflamatorio cutáneo o sistémico?

Hasta ahora hemos explorado brevemente la fisiopatología y patogenia de la psoriasis, explicando las vías inflamatorias que conducen a la lesión cutánea. En el momento en que hemos llegado a considerar la psoriasis un trastorno autoinmune, cabe preguntarse: ¿está dicha inflamación circunscrita sólo a la piel?⁸

Una de las primeras evidencias que apoyan la teoría de que la psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica es el aumento de ciertos reactantes de fase aguda y su correlación con la gravedad de la enfermedad cutánea⁹. Los pacientes con psoriasis presentan neutrófilos activados en la circulación periférica, responsables de la generación de radicales libres y citoquinas proinflamatorias que contribuyen a un estado de inflamación sistémica. La proteína C reactiva es un indicador sensible del mismo. Es especialmente útil la determinación sérica de la PCR de alta sensibilidad, que permite diagnosticar estados inflamatorios de bajo grado. Diversos estudios han demostrado un aumento de la PCR y de productos de activación neutrofilica como la elastasa y la lactoferrina, así como su correlación con los índices de gravedad de la psoriasis¹⁰. Otros hallan un aumento del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), que permanece elevado incluso en momentos de remisión de la enfermedad cutánea¹¹, y de marcadores de activación plaquetaria como p-selectina¹².

En distintos trabajos publicados en los últimos 10 años¹³, se ha demostrado que los pacientes con psoriasis pueden tener concentraciones séricas incrementadas de IL-6, TNF-alfa, IL-12, IL-18, o interferón-gamma, frente a controles sin psoriasis. Sin embargo, la validez de muchos de estos trabajos es difícil de asegurar. No existe una estandarización de las técnicas de ELISA empleadas para la detección de estos mediadores, los resultados pueden verse influidos por numerosas condiciones patológicas concomitantes, y en algunas publicaciones los resultados han sido negativos.

Pero con toda seguridad, un hecho clínico que apunta hacia la creación de un ambiente proinflamatorio sistémico en la psoriasis es la existencia de una relación con otros procesos sistémicos, algo que conocemos como comorbilidades¹⁴.

3.1.3. Comorbilidades en la psoriasis

La experiencia clínica nos habla de la existencia de una variada comorbilidad del paciente con psoriasis. Aparte de la artritis psoriática, la enfermedad puede manifestarse conjuntamente con el linfoma cutáneo de células T, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca, problemas psiquiátricos y con la toxicidad ocasionada por el propio tratamiento con fármacos sistémicos como la ciclosporina, el acitretino, el metotrexato, o con los fármacos biológicos¹⁵. La enfermedad parece asociarse especialmente con componentes del síndrome metabólico (SM) (obesidad, dislipemia, diabetes e hipertensión)¹⁶.

La mayoría de los estudios sobre el tema advierten de un aumento de mortalidad de origen cardiovascular en los pacientes psoriásicos¹⁷. Sin embargo, la mayoría son transversales o de casos y controles. Un reciente estudio de cohortes concluyó que el riesgo de sufrir infarto de miocardio entre los pacientes con psoriasis no era diferente del de los controles sin la enfermedad¹⁸. El aumento de la mortalidad cardiovascular podría ser el resultado de la acumulación de factores de riesgo tradicionales en los pacientes, y no el resultado de un supuesto ligamiento genético entre ambos procesos. Uno de los hechos que confiere valor a la asociación *per se* es la correlación entre la gravedad de la psoriasis y la mortalidad cardiovascular, un hecho que se refleja en un estudio en el que los pacientes hospitalizados por psoriasis (los más graves) presentaban una mayor mortalidad cardiovascular que los pacientes tratados en un contexto ambulatorio¹⁹. Un estudio anterior habría confirmado el mismo supuesto²⁰.

Recientemente se ha acuñado el concepto de “marcha psoriásica” por algunos autores²¹ que intentan explicar la evolución de los pacientes a partir de una enfermedad inicialmente limitada a la piel, que acaba generalizándose y produciendo otras manifestaciones merced a la carga inflamatoria crónica que supone para el organismo. El trastorno inicial sería una predisposición genética, pero harían falta factores ambientales que desencadenarían la expresión de la enfermedad cutánea, como la obesidad o la dislipemia, merced a vías patogénicas comunes. La psoriasis, a través a una inflamación crónica mantenida, conduciría a una situación de resistencia insulínica, que provocaría finalmente disfunción endotelial, aterosclerosis y finalmente daño cardiovascular. Asimismo, algunos pacientes responderían a la inflamación crónica con una repercusión de la misma en la articulación y la manifestación de una artropatía psoriásica. La atractiva teoría de la “marcha psoriásica”, término acuñado sin duda en analogía al de la “marcha atópica” que explica la evolución de los pacientes atópicos hacia la presentación de rinitis y asma, es sin embargo discutible. Observamos pacientes psoriásicos que presentan comorbilidades en el inicio de su evolución, y no tras años de inflamación crónica. Incluso se

han observado en niños. Además, la artropatía psoriásica puede preceder a las manifestaciones cutáneas, aunque es un hecho menos frecuente.

En esta relación bidireccional entre la psoriasis y el síndrome metabólico cabe demostrar si verdaderamente es la propia enfermedad la que aporta un mayor riesgo para las alteraciones metabólicas, a través de mediadores comunes en su fisiopatología, o si más bien es el estilo de vida del paciente con psoriasis grave, con características psicológicas que incluyen la exclusión social y la baja autoestima, el que provoca malos hábitos dietéticos y tóxicos que incrementan la prevalencia del SM. Algunos autores sugieren que la psoriasis no sería más que un “espectador inocente”²² que atraería factores de riesgo cardiovascular tradicionales, y muy posiblemente sería responsable de más visitas al médico, con una frecuentación superior al de las personas sin psoriasis, donde se irían poniendo de manifiesto componentes del SM^{23, 24, 25}.

A esta controversia podría sumarse un factor adicional a tener en cuenta: una posible predisposición genética común para ambos procesos. La psoriasis se asocia con locus diversos, como el HLA-Cw0602, IL-12B, IL-23A, IL-23R, y los diferentes genes PSORS (1 a 9) (susceptibilidad a psoriasis), entre otros²⁴. El PSORS1 se localiza en el cromosoma 6p y sería el responsable de prácticamente el 50 % de la transmisión genética de la enfermedad. Los estudios sobre el genoma muestran algunas asociaciones significativas entre la psoriasis y el SM. Un locus en el cromosoma 6p, el CDKAL1, asocia la susceptibilidad genética a la psoriasis con la diabetes mellitus tipo II y la enfermedad de Crohn, y se ha descrito un aumento en el riesgo de padecer diabetes en los enfermos de psoriasis sin antecedentes familiares, con enfermedad de inicio tardío, en especial si presentan artritis psoriásica²⁷. Algunos genes implicados en la psoriasis (PSORS 2, 3 y 4) también se asocian con una mayor susceptibilidad al desarrollo de SM.

3.2. El síndrome metabólico

Se ha estimado que entre el 20 y el 30 % de la población del llamado mundo desarrollado padece obesidad, diabetes, hipertensión arterial (HTA) y dislipemia. Estas enfermedades pueden presentarse de forma aislada, pero es más frecuente que lo hagan asociadas en el llamado síndrome metabólico. Algunos trabajos han estimado una prevalencia en España de alrededor de un 20 %.³

Los factores que conducen a su desarrollo incluyen una dieta demasiado rica en azúcares refinados y grasas saturadas, y una actividad física escasa, que conduce al sobrepeso y la acumulación de grasa abdominal. Dicha grasa, a través de la producción propia de citoquinas llamadas adipocinas, es la responsable de una resistencia periférica a la acción de la insulina, y la hiperinsulinemia que finalmente conduce al desarrollo de la diabetes mellitus. La disfunción arterial acaba provocando hipertensión arterial y aterosclerosis. La sobreingesta de grasas y azúcares provoca la dislipemia²⁸. Toda esta constelación de alteraciones patológicas determinan que las personas con síndrome metabólico tienen un riesgo elevado de padecer episodios cardiovasculares, mucho mayor que aquellas que padecen alguno de los componentes del síndrome por separado.

3.2.1. Criterios de síndrome metabólico

No existen criterios universalmente aceptados para diagnosticar el síndrome metabólico. A pesar de la variabilidad entre ellos, todos ellos recogen la importancia de tener en cuenta la grasa abdominal²⁹, reflejada generalmente con la medición del perímetro de la cintura, como un dato capital para la génesis de la enfermedad, ya que dicha grasa es la responsable de la producción del conjunto de mediadores que conducen a la resistencia insulínica.

Disponemos de diferentes criterios³⁰ consensuados por la OMS, la *International Diabetes Federation* (IDF), el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina, y el *Third Report National Cholesterol Education Program Expert Panel On Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (ATP-III).

En el presente trabajo hemos empleado los criterios de la IDF³¹, los más aceptados en nuestro medio. Según ellos, una persona puede diagnosticarse de síndrome metabólico si cumple lo siguiente (Tabla I):

Tabla I: Criterios de la IFD (International Diabetes Federation) para el síndrome metabólico

1. Obesidad central (definida como circunferencia de la cintura mayor o igual de 94 cm para hombres europeos y mayor o igual de 80 cm para mujeres europeas, con valores específicos para otros grupos étnicos).

2. Dos de los siguientes cuatro:

1. Aumento de triglicéridos mayor o igual de 150 mg/dl, o paciente en tratamiento para esta alteración.
2. Disminución del colesterol HDL: menos de 40 mg/dl en varones y menos de 50 mg/dl en mujeres, o paciente en tratamiento para esta alteración.
3. Aumento de presión arterial: sistólica mayor o igual de 130 mm de Hg o diastólica mayor o igual de 85 mm de Hg, o paciente previamente tratado por hipertensión.
4. Aumento de glucemia en ayunas mayor o igual de 100 mg/dl o diabetes tipo 2 previamente diagnosticada.

3.2.2. Relación entre la psoriasis y el síndrome metabólico

Desde hace 40 años se conoce que los pacientes con psoriasis tienen un mayor riesgo de presentar el síndrome metabólico, o alguno de sus componentes por separado. Los diferentes trabajos sobre el tema, muy abundantes en la última década, apuntan hacia una prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes con psoriasis de entre el 30 % y el 40 %^{23, 32}.

3.3. Vasculopatía y psoriasis

Las primeras referencias sobre la psoriasis y su relación con la enfermedad cardiovascular datan de los años 70³³. Estos autores describieron que los pacientes con psoriasis padecían cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular con el doble de frecuencia que las personas sin la enfermedad. Los estudios realizados a lo largo de los últimos 40 años demuestran que los pacientes con psoriasis presentan una mayor incidencia de coronariopatía tanto clínica como subclínica (calcificación de la íntima-media demostrada por tomografía computarizada)³⁴. Asimismo, se ha detectado en ellos una mayor disfunción endotelial, cuantificable por la rigidez aórtica, y una mayor presencia de placas de ateroma.

En años recientes, tanto Yiu et al³⁵ como Bicer et al³⁶ demuestran que los pacientes con psoriasis presentan alteraciones de la elasticidad aórtica y disfunción endotelial. El estudio de Yiu et al³⁵ concluye que en su serie de 52 pacientes relativamente jóvenes con psoriasis (media de edad de 44 años) comparados con controles emparejados, existe una mayor rigidez arterial, pero no evidencia disfunción microvascular. Encuentra además una correlación positiva e independiente de la PCR con la rigidez arterial. Bicer et al³⁶ estudian la distensibilidad aórtica en 27 pacientes con psoriasis y 22 sujetos sanos. Concluyen que en los psoriásicos sin cardiopatía detectable hay una disminución de la elasticidad aórtica, que se correlaciona con la duración y gravedad de la enfermedad cutánea.

Sin embargo, un estudio de Martyn-Simmons et al³⁴ tomó una cohorte de pacientes con psoriasis, y tras desechar todos aquellos que presentaban algún factor identificable de riesgo cardiovascular, demostró que los pacientes restantes (que sólo presentaban la enfermedad cutánea como posible factor de riesgo) no presentaban una mayor alteración de la función endotelial frente a los controles sin psoriasis. Los autores concluyen que la psoriasis *per se* no incrementa el riesgo cardiovascular en su cohorte de pacientes. Encuentran, eso sí, una elevada frecuencia de criterios de síndrome metabólico que dobla a la de la población general.

El trabajo de Wakkee et al²⁵ es un estudio de cohortes que concluyó un riesgo similar de infarto de miocardio entre los pacientes con psoriasis y los controles sin psoriasis. Hay que destacar que incluyó la significativa cifra de 15820 pacientes y 27.577 controles, y que el seguimiento de los mismos abarcó 11 años. Sin embargo, su metodología y sus conclusiones fueron criticadas por otros autores^{18, 20}. Para acabar, cabe mencionar los trabajos de Kimball et al³⁷ y Prey et al³⁸, que contribuyen a sembrar la duda sobre la validez de los estudios epidemiológicos que ligan a la psoriasis de forma independiente con la mortalidad de causa cardiovascular.

3.4. Hipertensión arterial y psoriasis

En España, la prevalencia de hipertensión arterial es muy alta, llegando al 40 % en edades medias de la vida. Una guía de práctica clínica sobre comorbilidades en psoriasis recientemente publicada revisa 22 publicaciones sobre psoriasis e HTA³². La mayor parte son series grandes de casos y controles. Los pacientes con psoriasis presentan una prevalencia de hipertensión arterial entre un 15 % y un 50 %, en especial cuando la psoriasis es grave. El riesgo de hipertensión en psoriasis grave oscila entre unas *odds ratio* de 1 y 5,17. Se ha demostrado que mantener la presión arterial en los límites considerados normales disminuye de forma significativa la posibilidad de un infarto, un accidente cerebrovascular o una insuficiencia cardíaca. En los

pacientes con psoriasis, algunos fármacos antihipertensivos pueden sin embargo empeorar la gravedad de la enfermedad cutánea. Tal es el caso de los beta-bloqueantes o en menor grado las tiazidas. En otra dirección, algunos tratamientos sistémicos de la psoriasis pueden contribuir al aumento de la presión arterial, como la ciclosporina, debido a su acción vasoconstrictora sobre las arteriolas eferentes del glomérulo renal.

3.5. Obesidad y psoriasis

En nuestro medio, el estudio DORICA³⁹ concluye que el exceso ponderal afecta al 54,7 % de la población entre 25 y 64 años. Así, sobrepeso y obesidad son condiciones muy prevalentes en nuestra sociedad.

El trabajo firmado por Daudén et al³² revisa 23 trabajos que tratan la asociación entre psoriasis y obesidad. Once de ellos son grandes series de casos y controles, cinco de ellos estudios de cohortes. Evidencian una mayor obesidad abdominal en los pacientes con psoriasis grave, objetivable mediante el diámetro de la cintura, la composición de la grasa corporal mediante bioimpedanciometría, o el índice de masa corporal. El grado de obesidad se ha relacionado con la gravedad de la enfermedad cutánea (PASI, BGA, PSA). Además, se ha demostrado que la pérdida ponderal mejora la enfermedad y la hace más respondedora al tratamiento.^{40, 41}

La explicación de esta asociación sigue siendo controvertida. Por una parte, puede especularse que los malos hábitos dietéticos o el sedentarismo asociados con una enfermedad que repercute sobre la propia imagen corporal y aporta actitudes de aislamiento son la causa de la obesidad. Sin embargo, las evidencias apuntan hacia ciertos lazos fisiopatológicos comunes entre la obesidad y la psoriasis⁴². En ese punto entran en juego las adipoquinas o adipocitoquinas, factores con actividad parecida a las citoquinas que son producidas por el tejido adiposo blanco⁴³, y que contribuirían a activar vías inflamatorias, desencadenando la expresión de una psoriasis latente o empeorando una psoriasis preexistente.

3.5.1. Adipoquinas y psoriasis

El tejido graso abdominal es un verdadero órgano endocrino productor de adipoquinas o adipocitoquinas (en la actualidad más de 50 descritas) y mediadores proinflamatorios⁴⁴. Algunos de ellos pueden modular la hiperproliferación epidérmica presente en la psoriasis. Estos factores, que interactúan de forma compleja con numerosos tejidos del organismo, pueden poseer mecanismos de acción tanto endocrinos como paracrinos, autocrinos y yuxtacrinos. Su

descubrimiento y posterior estudio ha cambiado la forma de entender la psoriasis como un estado proinflamatorio. La interacción entre obesidad y psoriasis tiene lugar en gran medida a través de las adipocitoquinas, y sus acciones pueden contribuir en gran manera a las comorbilidades asociadas a la enfermedad cutánea. El dilucidar en último término si es la obesidad la que provoca o precipita una psoriasis latente o preexistente, o si la psoriasis puede *per se* provocar obesidad, a través de la activación de las vías proinflamatorias que conducen a la acumulación de grasa, es todavía una asignatura pendiente.

3.5.1.1. Leptina

La leptina, producida por el adipocito, y también por los fibroblastos y los queratinocitos, es la adipoquina más estudiada⁴³. La leptinemia guarda una estrecha relación con el índice de masa corporal. Sus acciones sobre el sistema inmune incluyen la activación de las células T con un patrón Th1, inhibiendo el patrón Th2. Esto conduce por lo tanto a un aumento del TNF, y del interferón gamma. También aumenta la proliferación de monocitos-macrófagos conduciendo a un aumento de IL-1, IL-8, IL-6 y TNF, y promueve la quimiotaxis de los neutrófilos y la producción por los mismos de peróxido de hidrógeno. Aumenta la maduración e inhibe la apoptosis de las células dendríticas, y potencia la acción citotóxica de los linfocitos citolíticos naturales. Así, pues, sus acciones remedan claramente al patrón de alteraciones propio de la psoriasis, caracterizado por la activación predominante de la población linfocitaria Th1.

La vía intracelular de transducción de señales más importante para la leptina⁴⁵ es la del STAT3 (transductor de señal y activador de la transcripción tipo 3). Se ha confirmado que tanto la leptina como el STAT3 están relacionados con la diferenciación, proliferación, migración y supervivencia de distintas estirpes celulares en la piel. Por lo tanto, ejercen efectos sobre la angiogénesis, la perfusión tisular, la diferenciación queratinocítica y otros fenómenos presentes en la lesión psoriática.

En estudios previos se ha objetivado un aumento de la leptina en los pacientes con psoriasis, con una correlación positiva con la actividad de la enfermedad^{46, 47, 48, 49, 50}. Como crítica hacia muchos de esos estudios, es conveniente hacer notar que cuando comparan pacientes con controles sin psoriasis, los pacientes suelen tener una masa corporal superior a la de los controles. Aunque estas diferencias son teóricamente tenidas en cuenta y compensadas en los modelos multivariantes, podrían contribuir a atraer otros factores de riesgo no conocidos o menos valorados. Además, un número variable de los pacientes incluidos presentan artritis psoriásica, que añade un mayor grado de inflamación sistémica a la enfermedad cutánea.

3.5.1.2. Adiponectina

La adiponectina se expresa únicamente en los adipocitos, y a diferencia de otras adipoquinas ejerce acciones en general protectoras y beneficiosas sobre la esfera metabólica, frenando la aterogénesis, la resistencia insulínica y la inflamación⁵¹. Por ello, disminuye en los pacientes con obesidad y síndrome metabólico. Los hombres suelen mostrar concentraciones plasmáticas significativamente inferiores a las de las mujeres.

Por todo ello, se ha descrito como un marcador de mejoría de la psoriasis, correlacionándose negativamente con el PASI^{52, 53}. Sin embargo, dicha afirmación debe matizarse. La adiponectina puede también jugar un papel proinflamatorio tanto en la piel como en la articulación. Por ejemplo, las concentraciones son más elevadas en los pacientes con artritis reumatoide que en los controles sanos, aunque este hecho podría interpretarse como una respuesta adaptativa metabólica con el fin de reducir el efecto proinflamatorio de la leptina o contrarrestar la acción inflamatoria del TNF, la IL-6 y la PCR.

Un reciente estudio de Kaur et al⁵⁴ debe comentarse en detalle porque intenta dilucidar en qué medida es la obesidad o la propia psoriasis la que de forma independiente provoca estos cambios en el patrón de secreción de las adipoquinas. En este estudio piloto, los autores determinan adiponectina, interleuquina 6 y glutatión oxidado (un marcador de estrés oxidativo) en 10 pacientes con psoriasis no obesos y 12 obesos, y comparan los resultados con los obtenidos en controles sanos sin psoriasis. De forma previsible, la IL-6 estaba significativamente elevada sólo en los pacientes obesos, y lo mismo ocurría con el estrés oxidativo. Sin embargo, la adiponectina estaba significativamente elevada en los pacientes no obesos, superando a la de los controles y a la de los obesos. Los autores intentan explicar este hecho especulando con que la activación de mediadores inflamatorios por la psoriasis cutánea (TNF, IF gamma, IL-6) dispara la producción de adiponectina como una respuesta antiinflamatoria y protectora. Sin embargo, en presencia de una obesidad franca acompañando a la psoriasis, esta elevación no es posible. Además, el hecho de que la IL-6 sólo se encontrara significativamente elevada en los pacientes obesos con psoriasis, junto con una adiponectina muy baja, hace especular que la síntesis de adiponectina vendría modulada no sólo por factores relacionados con la inflamación⁵⁵.

3.5.1.3. Resistina

La resistina es una proteína producida fundamentalmente por los adipocitos y los macrófagos. Aumenta de forma paralela a la leptina a medida que se incrementa la adiposidad⁵⁶. Puede

ejercer un efecto proinflamatorio al aumentar la expresión de moléculas de adhesión endotelial, el factor nuclear KB, la IL-1, la IL-12, la IL-6 y el TNF⁵⁷. Los estudios publicados son coincidentes al señalar un aumento de la resistina en los pacientes con psoriasis, guardando dicho aumento una correlación clara con la gravedad de la enfermedad cutánea^{42,50}.

3.5.1.4. Visfatina

La visfatina es producida fundamentalmente por el tejido adiposo blanco y los neutrófilos. Se la conoce con el nombre alternativo de factor potenciador de colonias de células pre-B ya que actúa como factor de crecimiento de los precursores de los linfocitos B. Se le atribuyó inicialmente una acción insulinomimética que hoy es motivo de debate. La visfatina aumenta en relación a la masa adiposa. Sus acciones proinflamatorias incluyen la inducción de quimiotaxis, la producción de IL-1b, TNF, IL-6, IL-8 y moléculas coestimuladoras en los monocitos CD14+. En los estudios, hoy por hoy muy preliminares, que se han publicado sobre psoriasis y visfatina, no se ha demostrado una acción significativa de esta adipoquina en la inmunopatogénesis de la psoriasis, pero sí se ha evidenciado una correlación entre la gravedad de la enfermedad cutánea y el aumento de su concentración plasmática.⁵⁸

3.5.1.5. Lipocalinas

Las lipocalinas comprenden unas veinte moléculas, e incluyen la proteína 4 ligadora de retinoides (RBP-4), la lipocalina-2 (LCN-2), y la proteína ligadora de adipocitos-ácidos grasos (A-FABP)^{59,60}.

La RBP-4 se produce en el tejido adiposo y el hígado, y guarda una relación directa con la resistencia insulínica. Se ha especulado con que podría tratarse de un marcador de evolución hacia la resistencia insulínica en los pacientes obesos, o incluso en pacientes predispuestos a ella antes de haber ganado peso, ya que su relación con la obesidad como hecho aislado es cuestionable. Su medición podría distinguir a los pacientes con sobrepeso en los que empeoraría la resistencia insulínica de los que tienen una mayor probabilidad de permanecer sensibles a la insulina. En la psoriasis se ha estudiado esta adipoquina de forma muy preliminar, y los resultados han sido contradictorios⁴⁸, evidenciando algunos estudios una disminución de la misma frente a controles.

La lipocalina-2 (LCN-2, siderocalina o lipocalina asociada a la gelatinasa del neutrófilo) constituye un marcador de inflamación correlacionado con el índice de masa corporal y otros

parámetros de síndrome metabólico, aunque también con la insuficiencia renal aguda y con marcadores inflamatorios de fase aguda. Aumenta también en los pacientes con cardiopatía isquémica. Por el momento es aventurado decir que el aumento de lipocalina-2 es una alteración que causa las anomalías del síndrome metabólico, o por el contrario un mero epifenómeno de las alteraciones metabólicas e inflamatorias asociadas a la obesidad. Podría incluso activarse con una finalidad protectora controla la inflamación de bajo grado. Forma parte, como el resto de las adipocitoquinas, de la serie de moléculas proinflamatorias asociadas al sobrepeso y que pueden jugar un papel patogenético en las enfermedades asociadas al mismo.

La lipocalina-2 se ha estudiado *in vitro* en la piel sana y en muestras de piel lesional pertenecientes a pacientes con diversas dermatosis inflamatorias. Mallbris et al⁵⁹ concluyen que puede considerarse un marcador de la desregulación de la diferenciación de los queratinocitos en la piel humana.

La A-FABP es otra adipoquina que parece estar implicada en la regulación de la sensibilidad a la insulina, el metabolismo lipídico y la inflamación, y podría resultar predictiva de la evolución hacia el síndrome metabólico. No existen datos sobre su implicación en la psoriasis.

3.5.1.6. Chemerina

La chemerina es una adipocitoquina que todavía está poco estudiada, y sin embargo ya ha merecido cierta atención en dermatología⁶¹⁻⁶⁵. Fue denominada inicialmente gen-2 inducido por tazaroteno (TIG-2), al comprobar que era activada en la piel de las lesiones psoriáticas por el retinoide sintético tazaroteno, empleado en terapéutica. Las funciones de la chemerina incluirían la regulación de la quimiotaxis (siendo de especial importancia la regulación de la infiltración de la piel de las lesiones psoriáticas por las células NK), efectos antiinflamatorios sobre los macrófagos, y regulación de la adipogénesis. Otros autores⁶³ han demostrado un aumento de niveles circulantes de chemerina en los pacientes con psoriasis frente a los controles, y un aumento de chemerina en las lesiones iniciales de la psoriasis que se correlaciona con el reclutamiento de células dendríticas.⁶⁴

3.5.1.7. Osteopontina

La osteopontina es producida por células del sistema inmune, por los queratinocitos, las células musculares lisas y los osteoblastos, entre otras. Durante el proceso inflamatorio es expresada por las células natural killer, los linfocitos T activados y los macrófagos. Posee el perfil de una

citoquina Th1, y se ha propuesto como un marcador clínico de aterosclerosis. Diversos estudios^{66, 67} han demostrado que la osteopontina es un mediador que se halla elevado en los pacientes con psoriasis. Chen et al⁶⁷ incluyen en su estudio a 40 pacientes y 37 controles. La concentración plasmática de osteopontina mostró correlación con el índice de masa corporal, y la incidencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial. La presencia de psoriasis constituyó un factor de riesgo independiente para la osteopontina elevada tras un análisis de regresión logístico multivariante.

3.5.1.8. Omentina

La omentina es una de las adipoquinas producida por el tejido graso visceral que aumenta la sensibilidad a la insulina en los adipocitos⁶⁸. Todavía es una adipoquina poco estudiada en los procesos inflamatorios crónicos. Parece probado que la omentina-1, la isoforma más presente en el plasma humano, disminuye en los obesos. Su concentración plasmática mostró una correlación inversa con el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, la concentración de leptina, y la resistencia insulínica. La correlación con los niveles de adiponectina fue positiva. La biología de la omentina parece ir orientada hacia una acción protectora sobre la esfera cardiovascular, produciendo vasodilatación y contrarrestando la angiogénesis producida por la proteína C reactiva a través de vías proinflamatorias⁶⁹.

En pacientes con artritis idiopática juvenil, la omentina mostró mayores concentraciones plasmáticas que en controles sanos⁷⁰, y la correlación fue positiva con la actividad inflamatoria de la enfermedad.

En un estudio de pacientes con enfermedad de Crohn se encontró una baja expresión de omentina. Los autores⁷¹ concluyeron que este estado facilitaría el proceso inflamatorio.

Sin embargo, a pesar de que no contamos todavía con estudios sobre psoriasis y omentina, el perfil de esta adipoquina (antiinflamatorio, antiaterogénico y sensibilizador a la insulina) hace pensar que sus acciones son paralelas a las de la adiponectina, y cabe apuntar hacia una baja expresión en la psoriasis grave.

3.5.1.9. Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa)

El TNF-alfa es un mediador sobradamente conocido en la psoriasis^{72, 73}, y constituye la diana de algunos de los tratamientos biológicos más efectivos. Es producido, entre otras células, por los

macrófagos de la fracción estromal y vascular del tejido adiposo, por lo que puede considerarse también una adipocina.

En los estados inflamatorios crónicos y en la obesidad se ha descrito un aumento del TNF-alfa⁷⁴, que contribuye en parte al estado inflamatorio del paciente. Se ha especulado con el beneficio que los biológicos anti-TNF podrían ofrecer sobre el síndrome metabólico asociado o no a la psoriasis.^{72,74, 75}

3.5.1.10. Interleuquina 6

La IL-6 es también una citoquina/adipocina producida por los fibroblastos, el endotelio, los macrófagos-monocitos y los adipocitos, entre otras poblaciones celulares. Es producida en respuesta a la estimulación principalmente por infecciones, IL-1 y TNF. Hasta el 30 % de la IL-6 circulante procede del estroma y los vasos del tejido adiposo⁷⁶. Es una de las principales moléculas implicadas en la respuesta de fase aguda. Se ha descrito su elevación en la obesidad, y comprobado que es capaz de inducir resistencia insulínica. Es uno de los mediadores implicados en la inflamación ligada a la obesidad, y puede mostrar una correlación con los niveles de PCR en estos pacientes, ya que induce la producción hepática de dicha proteína de fase aguda. Se ha ligado su hiperexpresión a un estado aterogénico que puede, a largo plazo, provocar aterosclerosis y cardiopatía isquémica.

En la psoriasis está bien documentada una hiperexpresión de IL-6 en la piel afecta, así como en la circulación, al igual que en otras enfermedades inflamatorias crónicas como la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reumatoide⁴⁸.

Tabla II: Adipoquinas y cambios en su expresión descritos en la psoriasis (modificado de Gerdes et al⁴⁸).

Adipoquina/citoquina	Cambios descritos en la psoriasis	Referencias
Adiponectina	Disminuida	Coimbra et al ⁴⁹ Kaur et al ⁵⁴
Leptina	Aumentada	Wang et al ⁴⁷ Takahashi et al ⁵³
Resistina	Aumentada	Johnston et al ⁵⁰
Visfatina	Aumentada	Bozkurt et al ⁵⁸
RBP4	Contradictorios	Lee et al ⁶⁰ Gerdes et al ^{48, 161}
Lipocalina-2	Aumentada	Kamata et al ¹⁶³
A-FABP	Desconocidos	
Omentina	Desconocidos	
TNF-alfa	Aumentado	Chodorowska ⁷³
IL-6	Aumentada	Gerdes et al ⁴⁸

3.6. Dislipemia y psoriasis

Diversos estudios han establecido la relación entre la psoriasis, el aumento del colesterol total, y del colesterol-LDL, lo cual comporta un mayor riesgo aterogénico⁷⁷⁻⁸². Asimismo, otros trabajos han demostrado en grado variable la relación con la hipertrigliceridemia y la baja concentración de colesterol-HDL. De algunas publicaciones aisladas puede extraerse que los fármacos hipocolesterolemiantes prescritos con mayor frecuencia, las estatinas, podrían poseer una acción antipsoriásica propia e independiente de su acción hipolipemiente⁸³. Al parecer esta acción se ejercería a través de una inhibición de los linfocitos T con patrón Th1 y un efecto antiinflamatorio *per se*.

3.7. Aterosclerosis y psoriasis

En la actualidad se entiende la aterosclerosis como una enfermedad inflamatoria. La psoriasis y la aterosclerosis comparten mecanismos inflamatorios comunes, en concreto vías mediadas por

los linfocitos T. Ambos procesos están relacionados con la vía Th1, Th17 de los linfocitos T cooperadores, y con la vía de los linfocitos T reguladores (Treg)⁸⁴.

En la psoriasis existe una activación inflamatoria que desencadena la diferenciación de los linfocitos T hacia un fenotipo Th1. Las citoquinas producidas por estos linfocitos son preferentemente TNF-alfa, interferón-gamma e Il-2, que activan el queratinocito y desencadenan la producción de otras citoquinas proinflamatorias como la IL-6, así como de cemoquinas y de péptidos antimicrobianos. La activación de estas vías mantiene la inflamación. La activación de la vía Th1 es un factor proaterosclerótico conocido. Se ha confirmado que el infiltrado predominante en la placa de ateroma es de tipo Th1, y resulta necesario tanto para el inicio como la para perpetuación de la inflamación de la placa y su inestabilidad⁸⁵.

La Th17 es otra vía implicada en la patogenia de la psoriasis. La diferenciación de una población linfocitaria hacia el fenotipo Th17 desencadena un conjunto de células productoras de IL-17 e Il-22, que activan a los queratinocitos y estimulan la producción por su parte de catelicidina y otras proteínas que mantienen el proceso inflamatorio.

La vía Th17 desempeña también una función patogénica conocida en la aterosclerosis⁸⁵. Aunque esta población es 10 veces menor que la Th1 en la placa de ateroma, ejerce una acción sinérgica sobre la aterogénesis.

Por último, la vía de las células Treg es importante tanto en la psoriasis como en la aterosclerosis. La población de linfocitos Treg no prolifera ante una estimulación policlonal, sino que ejerce acciones sobre otras células por contacto directo y producción de citoquinas anti-inflamatorias, como la IL-10 y el factor de crecimiento transformante beta. En la psoriasis está descrita una reducción de la función inhibitoria de las células Treg, que también desempeñan un papel regulador en las placas de ateroma. Los pacientes con cardiopatía isquémica poseen un número y función reducidos de células Treg⁸⁴.

3.8. Diabetes mellitus, resistencia insulínica y psoriasis

Los trabajos consultados apuntan hacia una mayor prevalencia de diabetes en los pacientes psoriásicos, de hasta un 12 % en la psoriasis grave frente a un 4 % en los controles⁸⁶. Una revisión de lo publicado sobre este tema arroja cifras de prevalencia muy variables, entre el 2,35 y el 41,9 %^{15, 16}. La diabetes más frecuente en los psoriásicos sería la tipo II, provocada por la obesidad abdominal y la resistencia insulínica.

La resistencia insulínica puede estimarse mediante índices plenamente estandarizados como el HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance)⁸⁷, que se calcula con la fórmula

Glucemia (mg/dl) x Insulinemia / 405. El índice QUICK⁸⁸ (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) se calcula con la fórmula $1/(\log(\text{insulinemia } \mu\text{U/ml}) + \log(\text{glucemia mg/dl}))$.

3.9. Hepatopatía y psoriasis

En los últimos años se ha demostrado la relación entre la psoriasis y el hígado graso no alcohólico (HGNA),⁸⁹ la hepatopatía asociada comúnmente a la obesidad, y que constituye la enfermedad hepática más frecuente en nuestro medio. Si sabemos que el HGNA se asocia con el síndrome metabólico, y que los pacientes con psoriasis tienen mayor incidencia del mismo, parece lógico que también tengan un mayor riesgo de padecer esta hepatopatía. En concreto, los trabajos de Gisoni et al⁹⁰ evidenciaron que un 47 % de pacientes psoriásicos presentaron HGNA frente al 28 % de los controles con similar edad, sexo, masa corporal y consumo de alcohol. El HGNA se asoció con una mayor gravedad de la psoriasis (cuantificable mediante el índice PASI). Otro grupo, el de Miele et al⁹¹, encontró HGNA en el 59,2 % de los psoriásicos. Además, demostraron que la artritis psoriásica se comportaba como un predictor independiente de HGNA.

Cabe resaltar una mayor incidencia de alcoholismo entre los pacientes psoriásicos, que puede contribuir en gran manera a la hepatopatía. En los estudios publicados, el riesgo de alcoholismo entre psoriásicos es muy variable. La revisión de Daudén et al³² incluye 9 publicaciones que desde 1999 valoran la prevalencia de hábitos enólicos en pacientes psoriásicos. Un dato interesante es el ligamiento entre tabaquismo y alcoholismo en estos pacientes.

3.10. Hiperhomocisteinemia y psoriasis

Desde los años 90 del pasado siglo, se ha constatado que la homocisteína elevada constituye un marcador independiente de riesgo cardiovascular⁹²⁻⁹⁴. Este descubrimiento se realizó a partir del conocido riesgo cardiovascular de los pacientes con homocisteinemia, una rara metabolopatía en la que los pacientes afectados fallecen a edades tempranas a causa de enfermedad cardiovascular. La homocisteína proviene en su mayor parte de la metionina ingerida en la dieta, principalmente de cereales, frutos secos y alimentos fortificados. El ciclo metionina-homocisteína depende de un enzima donador de grupos metilo, la S-adenosilmetionina, que funciona gracias a las vitaminas B12, B6 y ácido fólico como cofactores. El exceso de homocisteína puede compensarse mediante su reversión a metionina por remetilación o por trans-sulfuración, que la deriva hacia la síntesis de cisteína y taurina. La descompensación de este ciclo, en general por déficit de las

vitaminas que actúan como cofactores, puede provocar un aumento de homocisteína con consecuencias metabólicas importantes. La homocisteína incrementada actuaría provocando acumulación de dimetil arginina asimétrica (ADMA), un inhibidor natural de la sintetasa del óxido nítrico. (NOS). Al reducirse la síntesis de óxido nítrico, un vasodilatador con propiedades protectoras del endotelio, se precipita la disfunción endotelial y el riesgo de vasculopatía (aterosclerosis y trombosis). La hiperhomocisteinemia puede provocar más fácilmente sus efectos deletéreos si se asocia con otros factores protrombóticos como la dislipemia, el tabaquismo o la hipertensión.

En general la mayor parte de los estudios constatan que la hiperhomocisteinemia guarda una relación inversa con la concentración eritrocitaria de ácido fólico. Varios trabajos han constatado hiperhomocisteinemia e hipofolatemia en los pacientes con psoriasis. Uno de los más recientes es el de Tobin et al.⁹⁵ Una explicación propuesta sería que el aumento de recambio epidérmico causado por la alteración de la cinética de los queratinocitos en la piel psoriásica causaría un consumo de ácido fólico, empleado en la síntesis del ADN en los queratinocitos en división, que a su vez provocaría el aumento de homocisteína. Otros trabajos han constatado niveles bajos de vitamina B6 y B12 acompañando a la hiperhomocisteinemia.

El uso de folato como acompañante del tratamiento con metotrexate, que no está universalmente aceptado, podría tener ciertos beneficios añadidos en la reducción del riesgo cardiovascular, y se ha propuesto su administración a los pacientes con acumulación de varios factores de riesgo. Desde el punto de vista analítico, para determinar el estatus de ácido fólico es más exacto determinar la concentración de ácido fólico intraeritrocitario, sometida a una menor variación que la concentración sérica.

Hay estudios que demuestran que la radiación ultravioleta puede degradar el ácido fólico de forma significativa⁹⁶. Sin embargo, las evidencias publicadas son contradictorias al respecto, ya que los trabajos difieren en el tipo de pacientes estudiados, con enfermedades como vitíligo, psoriasis o dermatitis atópica, y en el tipo de radiación empleada (UVA, UVB, sol natural, cabinas de bronceado). También difieren en los métodos de medición del folato. Si existe una depleción de ácido fólico causada por el tratamiento con fototerapia, ésta puede traducirse en un aumento de la homocisteína con el consiguiente incremento del riesgo cardiovascular.

3.11. Estrés oxidativo, glicosilación proteica y psoriasis

Una nueva e interesante línea de trabajo ha intentado ligar la patogenia de la psoriasis con alteraciones ligadas al estrés oxidativo⁹⁷. Estos autores utilizan para medir estos fenómenos la determinación de diversas proteínas sometidas a glicosilación, y anticuerpos frente a carboxietil-lisina y carboximetil-lisina en el suero de pacientes psoriásicos frente a controles sanos. Los autores demuestran una elevación de las concentraciones séricas de péptidos glicosilados, así como títulos elevados de los descritos anticuerpos en los pacientes psoriásicos con lesiones activas. En los pacientes tratados, en los que ha mejorado la psoriasis, así como en los controles sin enfermedad cutánea, los niveles son significativamente más bajos. Los autores sugieren que estas alteraciones oxidativas presentes en la psoriasis podrían ofrecer un nexo para la patogénesis de las alteraciones vasculares descritas en la enfermedad.

Otros trabajos, como los de Rocha-Pereira et al⁷⁷, describen también alteraciones oxidativas en los pacientes con psoriasis al estudiar la oxidación de las lipoproteínas plasmáticas, un marcador de riesgo cardiovascular incrementado, en especial las LDL oxidadas. Los autores describen alteraciones en el perfil lipídico, en los productos de lipoperoxidación, en la capacidad antioxidante total, y en vitaminas antioxidantes como la A y la E.

3.12. Vitamina D

3.12.1. Historia evolutiva y mecanismos de acción

La vitamina D es una molécula existente en los seres vivos desde etapas muy tempranas de la evolución⁹⁸. A diferencia de otras vitaminas, su disponibilidad depende de la síntesis en la piel a partir del dehidrocolesterol, estimulada por la radiación ultravioleta, concretamente la fracción ultravioleta B. La dieta aporta en cambio una pequeña cantidad de la vitamina D en los seres humanos, en especial en el mundo industrializado. Esta aportación procede principalmente del pescado azul, y en mucho menor grado de los huevos. Ninguno de estos alimentos es consumido en cantidad y frecuencia suficiente en la dieta occidental⁹⁹. En algunos países, en especial en los EEUU, una fuente básica son los suplementos añadidos de forma industrial a los productos lácteos. En cambio, la exposición a una dosis eritema mínima (DEM) de luz solar de una superficie de piel equivalente al área de los brazos y la cabeza puede provocar una síntesis de 20000 unidades entre 5 y 20 minutos, incluso antes de la provocación del eritema solar inmediato. A partir de esta cantidad, la propia luz solar degrada la vitamina D producida con más

tiempo de exposición solar, y la inducción de eritema y del bronceado contribuyen también a limitar una mayor síntesis.

La principal función de la vitamina D es la regulación del metabolismo fosfocálcico y la masa ósea. Sin embargo, los últimos años han revelado que ejerce funciones autocrinas y paracrinas muy variadas, y su déficit se ha implicado en una pléyade de situaciones patológicas que van desde el cáncer hasta la susceptibilidad a infecciones, pasando por el síndrome metabólico.¹⁰⁰⁻¹⁰⁶

La migración de la especie humana hacia las latitudes menos cercanas al ecuador se vio acompañada de un blanqueamiento progresivo de la piel. De hecho, el color de la piel en el ser humano se distribuye con un claro gradiente norte-sur en las poblaciones autóctonas de cada territorio¹⁰⁷. Una posible explicación para esta disminución progresiva del fototipo es que la migración hacia zonas más soleadas determinó una pérdida de melanización cutánea para facilitar la síntesis de la vitamina D.

3.12.2. Déficit de vitamina D en el mundo industrializado

Los niveles aceptados como óptimos para la vitamina D sérica (calcidiol) son a partir de 30 ng/ml. Entre 20 y 30 ng/ml se consideran como suficientes. Entre 20 y 5 ng/ml estaríamos hablando de niveles insuficientes, y por debajo de 5 ng/ml, de niveles deficientes. Algunos autores consideran que niveles inferiores a 20 ng/ml son ya deficientes. La intoxicación por vitamina D se produce a partir de 150 ng/ml, un hecho posible por exceso de aporte en forma de suplementos, como ocurrió en algunos países de Europa en los años posteriores a la Segunda Guerra Mundial.

Uno de los hallazgos científicos que está mereciendo una gran atención y siendo objeto de múltiples estudios y publicaciones es el déficit de vitamina D en el mundo desarrollado o industrializado. Aunque contamos con un número grande de referencias bibliográficas sobre el tema¹⁰⁸⁻¹¹¹, con disparidad de criterios y metodología, y es difícil todavía extraer de ellas una conclusión categórica, en la actualidad parece razonable afirmar que hasta un 50 % de la población de los países desarrollados puede tener niveles de vitamina D insuficientes o deficientes.

Es un hecho conocido y asumible que en las zonas templadas, donde habita una parte importante de la población del primer mundo, la síntesis de vitamina D atribuible a la exposición solar es insuficiente durante los meses menos soleados del año. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado déficit e insuficiencia de la vitamina en latitudes incluso cercanas al ecuador, donde la irradiancia solar es más que teóricamente suficiente para asegurar la síntesis.

No hay duda en que la conducta evitadora del sol que practican las personas de fototipo bajo, que presentan un mayor riesgo de cáncer de piel, puede también contribuir a una baja síntesis de vitamina D. Es decir, las personas de piel poco melanizada tienen una mayor facilidad para sintetizar la vitamina, pero no llegan a niveles deseables porque evitan conscientemente la exposición al sol y utilizan fotoprotectores como prevención del eritema y la carcinogénesis. En estas personas, se ha propuesto subsanar el déficit mediante la administración de suplementos de vitamina D durante los meses de baja insolación.

Una explicación posible del déficit en los países menos soleados viene dada por una baja exposición ambiental al sol en el medio urbano. En ciertos grupos de población del mundo desarrollado, se habrían cambiado los hábitos de exposición solar natural, relacionada con el contacto con el medio, por hábitos de exposición demasiado intensos y en cortos periodos de tiempo durante pocas semanas al año (los fines de semana y las vacaciones estivales en latitudes más meridionales). Los estudios de Diffey et al¹¹¹, que toman como referencia la población del Reino Unido, concluyen que un individuo medio recibe el 60 % de la exposición solar anual durante sólo 47 días, los correspondientes a las vacaciones estivales de 15 días más los fines de semana de mayo, junio, julio y agosto. Esto traduce un patrón de exposición al sol más recreacional y facultativo que adventicio y casual. Además, este tipo de patrón de exposición al sol (intenso y en cortos periodos de tiempo) es el que se ha ligado de forma más sólida con el melanoma.

El significado práctico de esta insuficiencia o deficiencia de vitamina D es todavía motivo de controversia. Está establecido que niveles por debajo de 20 ng/ml pueden provocar ya un hiperparatiroidismo secundario, y acelerar el proceso de pérdida de calcio y de osteoporosis. Si los niveles caen por debajo de 5 ng/ml, el resultado puede ser incluso raquitismo y osteomalacia. Desconocemos qué significado patológico supone el tener niveles subóptimos, entre 20 y 30 ng/ml. La mayoría de los estudios que ligan el déficit de vitamina D con cáncer, infecciones o síndrome metabólico aportan pacientes con estos niveles intermedios, una situación que no parece capaz de provocar una repercusión sobre el metabolismo fosfocálcico pero que comprometería las funciones adicionales autocrinas y paracrinas de la vitamina D, pudiendo desencadenar otras patologías.

3.12.3. Déficit de vitamina D y relación con el síndrome metabólico

Una teoría reciente apunta al déficit de vitamina D como una de las causas que contribuyen al desarrollo de síndrome metabólico. Ya en los años 80 se demostró¹¹² que el déficit de vitamina

D se acompaña de una disminución de la secreción pancreática de insulina, provocando intolerancia a la glucosa. Desde el punto de vista evolutivo, las teorías apuntan hacia la vitamina D como un sistema de señalización capaz de aumentar el depósito de grasa en respuesta a los cambios estacionales. Así, en ciertos mamíferos, en los meses próximos al invierno, la disminución de la radiación ultravioleta determina un déficit de vitamina D, y una acumulación de grasa destinada a los meses de hibernación. Algunos autores explican así por qué el déficit de vitamina D tan extendido en la especie humana en el medio urbano provocaría obesidad y síndrome metabólico¹⁰⁶.

Más allá de las posibles teorías que relacionan la vía de la vitamina D con el SM, está bien demostrado que el déficit de vitamina D es más prevalente en diabéticos y obesos.

3.12.4. Relación entre la vitamina D y la psoriasis

La relación entre vitamina D y psoriasis ha sido estudiada desde los años 30 del pasado siglo. Krafska et al¹¹³ y Tacker et al¹¹⁴ publican las primeras evidencias que las relacionan. En 1985 Morimoto et al¹¹⁵ descubren de forma fortuita que la administración de vitamina D3 mejora la psoriasis en un caso aislado. Los intentos de emplear vitamina D oral como tratamiento antipsoriásico se vieron limitados por su capacidad para alterar el metabolismo del calcio y provocar hipercalcemia. Se inició entonces una carrera hacia la consecución de nuevos análogos de la vitamina D (calcipotriol, tacalcitol) con menos actividad hipercalcemiante¹¹⁶. Éstos son actualmente un tratamiento tópico bien establecido de la psoriasis. Sin embargo, en alguna publicación reciente¹¹⁷ se sigue apuntando a la posibilidad de utilizar la vitamina D oral como tratamiento de la psoriasis, habida cuenta de un posible déficit de la vitamina en los pacientes. Como iremos viendo a lo largo de este texto, estas afirmaciones distan de ser confirmadas por la mayoría de los trabajos.

Las acciones biológicas de los análogos de la vitamina D incluyen la regulación de la proliferación y diferenciación celular epidérmica, la inhibición de la angiogénesis y la modulación de la producción de citoquinas. Por ello, son aplicables también en otros procesos centrados en la alteración de la cinética celular, como algunos tipos de cáncer.

Diversos estudios han intentado determinar una relación entre los niveles de vitamina D y la psoriasis. En 1990, Morimoto et al¹¹⁸ no encuentran un mayor déficit de vitamina D en psoriásicos respecto a controles. Sin embargo, sí detectan concentraciones de vitamina D circulante más baja en los que presentaban psoriasis más grave¹¹⁸. Recientemente, Gisondi et al¹¹⁹ presenta las conclusiones de un estudio transversal en el que se estudia la vitamina D en 145

pacientes con psoriasis, en pacientes con artritis reumatoide y en controles sanos. Concluye que el déficit de vitamina D es significativamente mayor en los psoriásicos, especialmente en invierno.

No se ha llegado a demostrar de forma concluyente una relación entre los niveles séricos de vitamina D y gravedad de la psoriasis, pero sí se ha encontrado una correlación negativa entre la gravedad de la enfermedad y los niveles de vitamina D en la capa basal de la epidermis. Es posible especular que, ya que las acciones de la vitamina D en la piel psoriásica son de naturaleza intracrina, las concentraciones séricas no reflejarían la producción intradérmica.

En conjunto, las evidencias encontradas en la literatura apuntan hacia una posible implicación de la insuficiencia de vitamina D (ya sea la vitamina D circulante o intraepidérmica) en el desarrollo de psoriasis y/o en la gravedad de su presentación, aunque no ha podido ser confirmada de forma consistente.

En los últimos años, algunos grupos de investigación se han centrado en el receptor de la vitamina D. Varios autores estudian los polimorfismos del receptor en pacientes con psoriasis^{120, 121}. No encuentran ninguna relación de los citados polimorfismos ni con el tipo de psoriasis ni con su gravedad, pero sí descubren una relación significativa entre el genotipo AA y la disfunción hepática presente en algunos pacientes. Este hallazgo apuntaría hacia la vía de la vitamina D como reguladora de la expresión del síndrome metabólico que acompaña a la enfermedad psoriásica.

Otra línea de estudio muy interesante es la que relaciona los péptidos antimicrobianos (defensina, catelicidina, péptido ligador de polisacáridos) con la actividad de la psoriasis^{122, 123}. La actividad proinflamatoria de dichos péptidos puede ser inhibida por los análogos de la vitamina D, y por la radiación ultravioleta que estimula su síntesis en la piel. Estos hallazgos añaden nuevas perspectivas a la fisiopatología de la enfermedad y nuevos enfoques terapéuticos. El mero hecho de estudiar estas vías inflamatorias podría ser la manera de localizar e identificar el antígeno desconocido que pone en marcha la activación de las células dendríticas en las primeras fases de la lesión psoriásica. La proteína ligadora de polisacáridos es un mediador de fase aguda que se correlaciona con la PCR y la IL-6, y puede ser interesante explorar qué función puede desempeñar en la psoriasis.

3.13. Fototerapia y psoriasis

3.13.1. Mecanismos de acción antipsoriásica de la fototerapia con ultravioleta B de banda estrecha

La fototerapia es un tratamiento que se ha empleado para la psoriasis desde la antigüedad. Las modalidades más empleadas son la radiación ultravioleta A acompañada de la ingesta de psoralenos (PUVA) y la radiación ultravioleta B de banda estrecha (UVBBE)¹²⁴⁻¹²⁸. Ambas son ampliamente empleadas en el tratamiento de la psoriasis moderada y grave. En los últimos años se ha usado cada vez más la UVBBE en perjuicio del PUVA¹²⁹⁻¹³⁰, ya que produce resultados comparables, y cuenta con las ventajas de la comodidad y la práctica ausencia de efectos secundarios. La UVBBE proporcionada por las lámparas Phillips TL01 ha sustituido a la ultravioleta B de banda ancha (UVBBA) durante los últimos 15 años, al proporcionar un resultado terapéutico equivalente reduciendo notablemente el riesgo de eritema. Estas lámparas tienen un espectro de emisión centrado en un pico de 311 nm, una zona menos eritematogena del espectro UVB.

La acción antipsoriásica de la UVBBE se ha atribuido principalmente a su acción inmunomoduladora sobre el infiltrado inflamatorio presente en las lesiones^{7, 131, 132}. Se ha discutido si la fototerapia con UVB podría actuar mediante un efecto sistémico no únicamente limitado a la zona de acción en la piel¹³³. La fototerapia UVBBE actúa sobre los queratinocitos, linfocitos y células de Langerhans intraepidérmicos (y muy poco sobre la dermis, debido a su escasa profundidad de penetración), produciendo apoptosis y una acción citotóxica directa, una inhibición del patrón Th1, y una inmunomodulación a través de IL-10, TNF-alfa, y los linfocitos Treg⁷.

En algunos trabajos se ha postulado que la inducción de la síntesis de vitamina D en la piel por la UVB podría jugar un papel en su efecto terapéutico, habida cuenta de la acción antipsoriásica de la vitamina D y sus análogos por vía tópica.

3.13.2. Acción de la radiación UVBBE sobre la síntesis de vitamina D

La síntesis de vitamina D en la piel depende de una fracción muy determinada del espectro ultravioleta B, que coincidiría con el pico causante del eritema, entre 290-315 nm. Sin embargo, trabajos recientes han puesto en duda la exactitud de este pico¹³⁴. Parece lógico, al menos desde el punto de vista teórico, que el pico de síntesis coincida con una longitud de onda

eritematogena, ya que el eritema solar podría actuar como un limitador de la exposición cuando ya ha ocurrido la síntesis, en cuestión de minutos.

En diversos trabajos se ha estudiado el efecto de la radiación solar ambiental y de diversas fracciones terapéuticas de la misma sobre la síntesis de vitamina D¹³⁵⁻¹³⁷. En algunos trabajos se demuestra que la radiación ultravioleta de banda ancha es más eficaz que la de banda estrecha para la síntesis.¹³⁸ Sin embargo, la mayoría de las publicaciones aseguran que la UVB de banda estrecha puede inducir una síntesis suficiente, a pesar de su pico de 311 nm teóricamente alejado del pico óptimo de síntesis de vitamina D¹³⁵. Una serie de estudios publicados han tomado como objetivo valorar los efectos de la fototerapia sobre diversos mediadores de la patogenia de la psoriasis¹³⁹, mientras que otros han buscado estudiar el impacto de la fototerapia sobre ciertos parámetros de síndrome metabólico.¹⁴⁰

4. OBJETIVOS

4. Objetivos

4.1. Introducción

La intención de de este trabajo es profundizar en la relación de la psoriasis con los signos de inflamación sistémica y su relación con el síndrome metabólico. Además, pretende observar los posibles cambios en ciertos parámetros relacionados con lo anterior tras el tratamiento con fototerapia ultravioleta B en relación con la respuesta clínica.

El diseño se planteó en dos partes. En primer lugar, un estudio transversal en el que se recogieron los pacientes con psoriasis moderada y grave tratados con fototerapia UVB en un servicio de dermatología, escogiendo como controles individuos emparejados con los pacientes, de características antropométricas lo más parecidas posible. En una segunda parte longitudinal, se compararon los distintos parámetros en los pacientes antes y después del tratamiento con fototerapia.

El hecho de escoger la fototerapia UVB y no cualquier otro tratamiento sistémico se fundamentó en la intención de observar los cambios en los niveles de vitamina D inducidos por la luz ultravioleta, y el efecto de dichos cambios sobre la respuesta al tratamiento y los parámetros que evaluaron el síndrome metabólico.

4.2. El presente trabajo abarca por lo tanto varios objetivos

4.2.1. Objetivo primario

- Evaluar en la psoriasis la presencia de alteraciones en marcadores de inflamación relacionados con el síndrome metabólico.

4.2.2. Objetivos secundarios

- Evaluar el impacto de un ciclo de terapia UVBBE sobre los marcadores de inflamación relacionados con el síndrome metabólico con respecto a la respuesta terapéutica.
- Evaluar el impacto de un ciclo de terapia UVBBE sobre los niveles de vitamina D y sus modificaciones con respecto a la respuesta terapéutica y las variaciones en los marcadores de inflamación.

5. MATERIAL Y MÉTODOS.

5. Material y métodos

El estudio tuvo dos componentes. Inicialmente, para cumplir nuestro objetivo principal, comparamos a los pacientes con controles apareados por sus características antropométricas en un estudio transversal. Posteriormente, los objetivos secundarios fueron implementados en un estudio longitudinal en el que se evaluaron los parámetros en estudio antes y después de una pauta de UVB de banda estrecha.

Durante los meses de enero a marzo de 2010 y octubre de 2010 a marzo de 2011, coincidiendo con los meses de menor exposición solar, se reclutaron pacientes con psoriasis moderada y grave que recibían tratamiento con UVBBE en la Unidad de Fototerapia del Servicio de Dermatología del Hospital Parc Taulí de Sabadell. Asimismo, se incluyó un grupo control integrado por pacientes emparejados por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) pero libres de enfermedad cutánea. La finalidad de los controles fue la de poder comparar a los pacientes psoriásicos con una población lo más idéntica posible en términos de edad, sexo e IMC. De esta forma, los factores que habitualmente provocan una mayor incidencia de síndrome metabólico y de déficit de vitamina D (edad, obesidad, hábitos de vida, patología concomitante, etc.) debían quedar repartidos por igual en ambos grupos, el grupo de pacientes psoriáticos y el grupo control. La única variación entre ambos grupos debía ser la presencia de la enfermedad cutánea como posible factor independiente de desarrollo de síndrome metabólico..

5.1. Criterios de inclusión

5.1.1. Pacientes

Se recogieron de forma prospectiva todos los pacientes con psoriasis moderada y grave remitidos a la Unidad de Fototerapia para tratamiento con UVBBE en los meses mencionados. Debían presentar una psoriasis con un PASI mayor o igual de 10, valorada por el mismo dermatólogo, no haber recibido tratamiento sistémico antipsoriásico al menos durante el mes anterior, tener como mínimo 18 años de edad, y firmar el consentimiento informado para fototerapia y para su inclusión en el estudio.

Los criterios para seleccionar la fototerapia UVBBE de entre todos los posibles tratamientos antipsoriásicos fueron aplicados por los dermatólogos del Servicio de Dermatología del Hospital

Parc Taulí de Sabadell que derivaban a los pacientes a la Unidad de Fototerapia, siendo los habituales en la práctica dermatológica diaria: presencia de psoriasis con una extensión y gravedad (PASI \geq 10) que indicara un tratamiento sistémico, mejoría de la enfermedad en verano, que hiciera intuir una buena respuesta a la fototerapia, lesiones psoriásicas poco infiltradas que habitualmente son más susceptibles de mejorar con la fototerapia sola frente a la fotoquimioterapia (PUVA), ausencia de medicación fotosensibilizante concomitante y de enfermedades que manifiesten fenómenos de fotosensibilidad, disponibilidad y capacidad de cumplimiento de los pacientes de la pauta de fototerapia en 3 días por semana.

Los criterios de derivación a la Unidad de Fototerapia no fueron modificados durante el periodo de reclutamiento; se aplicaron los habituales en un servicio de dermatología hospitalario. El mismo dermatólogo valoró todos los casos remitidos a la Unidad de Fototerapia y decidió qué tipo de pauta fototerapéutica era el más adecuado para cada paciente.

5.1.2. Controles

Los controles fueron reclutados de forma prospectiva entre el personal del Hospital Parc Taulí y pacientes de las consultas externas de endocrinología y dermatología sin antecedentes personales de psoriasis, de manera que se emparejaron de la forma más exacta posible por edad, sexo e índice de masa corporal con los pacientes. También debieron dar su consentimiento informado para participar en el estudio.

5.2. Criterios de exclusión

Establecimos unos criterios de exclusión que abarcaron varias enfermedades inflamatorias crónicas que hubieran interferido en la valoración de la psoriasis como fuente de inflamación sistémica, así como el tratamiento con determinados fármacos que alteran el metabolismo del calcio y la vitamina D (Tabla III). Lógicamente también excluimos a los pacientes que recibían suplementos orales de dicha vitamina.

5.2.1. Pacientes y controles

Los criterios de exclusión comunes fueron los enumerados en la Tabla III.

Tabla III: Criterios de exclusión para pacientes y controles

5.2.1. Pacientes y controles:

Fueron descartados:

1. Los sujetos que estaban tomando suplementos vitamínicos, incluyendo la vitamina D
2. Los portadores de diversas enfermedades de la siguiente lista, que podrían en gran medida interferir en la valoración de los parámetros de inflamación y síndrome metabólico aportando un gran peso en forma de factores de confusión:
 - . Enfermedad inflamatoria intestinal
 - . Insuficiencia renal crónica terminal
 - . Insuficiencia hepática crónica avanzada
 - . Artritis reumatoide
 - . Artritis psoriásica
 - . Neoplasia sólida o hematológica activa
 - . Enfermedad granulomatosa
 - . Hiper e hipoparatiroidismo y fármacos que alteran el metabolismo del calcio (anticonvulsivantes y barbitúricos)
3. Los pacientes tratados con fármacos fotosensibilizantes, así como metotrexato, antiepilépticos, susceptibles de modificar los niveles de ácido fólico y otras vitaminas estudiadas

5.2.2. Pacientes

Se aplicaron los criterios de exclusión habituales para el tratamiento con UVBBE y consensuados por la Academia Española de Dermatología: presencia de enfermedades acompañadas de fotosensibilidad, pacientes en tratamiento con fármacos fotosensibilizantes, psoriasis con lesiones muy infiltradas que sería una candidata más clara a PUVA, pacientes en los que se había constatado un fracaso previo de la fototerapia o habían demostrado intolerancia a la misma, y psoriasis cuya gravedad y conveniencia por parte del paciente o su dermatólogo se estimó candidata a otros tratamientos sistémicos (metotrexato, ciclosporina, acitretino, biológicos)

5.2.3. Controles

La existencia de psoriasis fue lógicamente un motivo de exclusión. Los sujetos participantes en el estudio como controles no presentaban la enfermedad en el momento de la inclusión.

5.3. Métodos

5.3.1. Tratamiento

La radiación UVBBE (311 nm) fue administrada mediante una cabina Waldmann 7002 (UVA/UVB-TL01; Waldmann Medizintechnik, Villigen-Schwenningen, Alemania). La energía administrada se midió con un UVmetro intrínseco estándar. El protocolo de fototerapia fue el consensuado por la Academia Española de Dermatología. Se realizó una dosimetría según fototipo, siguiendo las guías de consenso publicadas en Actas Dermosifiliográficas por Carrascosa et al¹⁴¹.

Durante el tratamiento los pacientes no siguieron ningún tipo de recomendación dietética ni de modificación del estilo de vida que pudiera interferir con los resultados del estudio. Los únicos tratamientos antipsoriásicos coadyuvantes permitidos fueron la aplicación de algún hidratante o corticoide tópico de potencia leve-moderada para el tratamiento de las zonas no accesibles a la fototerapia (cuero cabelludo, pliegues).

5.3.2. Anamnesis

En la anamnesis de cada sujeto se recogió el fototipo según la clasificación de Fitzpatrick, los antecedentes patológicos, en particular de tabaquismo, diabetes, hipertensión y dislipemia, y sus tratamientos. También se realizó una estimación de hábitos de exposición solar que permitió estratificar la población en tres categorías: exposición solar baja (menos de 1 hora al día), moderada (entre 1 y 3 horas al día) o alta (más de 3 horas al día).

Los pacientes con psoriasis fueron evaluados según PASI al inicio y al final del ciclo de fototerapia por el mismo dermatólogo. Asimismo, se les facilitó una encuesta de calidad de vida (DLQI) a cumplimentar antes y después del tratamiento³.

5.3.3. Determinaciones

El conjunto de parámetros antropométricos y analíticos escogidos debían recoger, en la medida de lo posible, las diferentes vías conocidas que relacionan la patogenia de la psoriasis y el síndrome metabólico.

Los parámetros antropométricos incluyeron el peso, la talla, la circunferencia de la cintura (medida en el punto medio entre el borde inferior de la parrilla costal y la cresta ilíaca), el índice de masa corporal, y el porcentaje de grasa corporal medido por bioimpedanciometría (dispositivo tetrapolar Tanita TBF-300, Tanita Corporation, Tokyo, Japón). Se determinó la presión arterial. De acuerdo con los datos clínicos y analíticos recogidos, se recogió la presencia de síndrome metabólico siguiendo los criterios de la IDF.

El metabolismo de la glucosa fue estudiado mediante la glucemia y la insulinemia basales, y la hemoglobina glicosilada basal. A partir de estos datos calculamos los índices de resistencia insulínica más habituales, el HOMA-IR y el QUICK-I, según las fórmulas al efecto. La microalbuminuria y albúmina sérica determinaron la repercusión de la resistencia insulínica sobre la función renal.

El perfil lipídico básico junto con la ApoB, una lipoproteína relacionada con la aterogénesis, la homocisteína y junto con ella las vitaminas B6, B12 y ácido fólico relacionadas con su vía metabólica.

El estudio de la vitamina D fue acometido mediante la determinación de calcidiol y calcitriol. El calcidiol (25OHD) se considera la mejor medición del estado de vitamina D, ya que refleja tanto la vitamina consumida en la dieta, como la obtenida por síntesis tras la radiación ultravioleta, y la producida por conversión de los depósitos adiposos del hígado. Se complementó con un estudio básico del metabolismo del calcio: calcemia, fosfatemia, y parathormona (PTH).

Los parámetros de inflamación estudiados incluyeron la proteína C reactiva (PCR) estándar y de alta sensibilidad, junto con la ferritina.

En cuanto a adipoquinas y citoquinas, se pretendió estudiar en lo posible diferentes vías patogénicas de la psoriasis que la ligan con el síndrome metabólico. Se incluyeron determinaciones del receptor soluble del factor de necrosis tumoral (TNF), las interleuquinas 6 y 17, y diferentes adipoquinas: leptina, resistina, FABP adipocitaria, RBP4, y omentina.

Los pacientes y controles emparejados fueron sometidos al mismo panel de determinaciones analíticas y antropométricas (Tabla IV). En los pacientes, dicho panel se realizó al iniciar y al

finalizar el tratamiento con fototerapia, en los 5 días previos o posteriores al mismo, como máximo.

Los sujetos participantes fueron citados en el Servicio de Endocrinología del Hospital Parc Taulí de Sabadell para practicarles la evaluación antropométrica y la recogida de muestras de sangre y orina. De las muestras de sangre se obtuvo plasma y suero, enviando una parte al laboratorio del propio hospital y congelando una parte para su posterior análisis de adipocinas y citoquinas a realizar al final del periodo de reclutamiento en Servicio de Endocrinología del Hospital Joan XXIII de Tarragona.

Tabla IV: Panel de determinaciones del estudio

Antropometría:

Talla, peso, circunferencia de la cintura, índice de masa corporal, bioimpedanciometría, presión arterial

Laboratorio:

Colesterol total, HDL y LDL, triglicéridos, apo B

Parathormona, calcio, fosfato, calcidiol, calcitriol

Glucemia basal, hemoglobina glicosilada, insulina, microalbuminuria, albúmina

Proteína C reactiva (estándar y alta sensibilidad), albúmina, homocisteína, ferritina, sideremia, ácido úrico

Ácido fólico sérico e intraeritrocitario, B6, B12

Adipocinas: leptina, resistina, omentina, A-FABP, RBP4*

Citoquinas: IL6, sTNFR, IL17*

*Determinaciones realizadas en el Hospital Joan XXIII de Tarragona

Las determinaciones realizadas en el Hospital Joan XXIII lo fueron siguiendo una técnica de ELISA (enzima inmunoensayo), concretamente la técnica “en sándwich”. Un anticuerpo monoclonal murino específico de la hormona o interleucina a detectar se prepara recubriendo un microplato. La sustancia a detectar se coloca entre el anticuerpo inmovilizado y un anticuerpo policlonal biotinilado específico, que es reconocido por un conjugado de estreptavidin-peroxidasa. Se retira mediante lavado el material no ligado, y se añade un sustrato con peroxidasa. Se mide el cambio colorimétrico mediante espectrofotometría. La absorbancia determinada es proporcional a la concentración de la sustancia que se desea detectar.

Los kits de ELISA (enzima inmunoensayo) empleados en la determinación realizada en el Hospital Joan XXIII de Tarragona se detallan en la Tabla V.

Tabla V: Kits de ELISA empleados en las determinaciones, fabricantes y referencias.

Determinación	Fabricante	Referencia
Omentina-1 Humana ELISA	Biovendor Laboratory Medicine, Inc, Palackeho, Czech Republic	RD191100200R
Interleukina-17 A Humana ELISA	Biovendor Laboratory Medicine, Inc, Palackeho, Czech Republic	RBMS2017R
A-FABP Humana ELISA	Biovendor Laboratory Medicine, Inc, Palackeho, Czech Republic	RD191036200R
Lipocalina-2/NGAL Humana ELISA	Biovendor Laboratory Medicine, Inc, Palackeho, Czech Republic	RD191102200R
IL-6 Quantikine HS High sensitivity ELISA	R&D systems	HS600B
AssayMax Leptina Humana ELISA	Assaypro	EL2001-1
Resistina Humana ELISA	Biovendor Laboratory Medicine, Inc, Palackeho, Czech Republic	RD191016100
Human sTNF RI/TNFRSF1A Quantikine ELISA	R&D systems	DRT100
RBP4 Humana ELISA	Linco(Millipore)	EZHRBP4-18K

5.3.4. Análisis estadístico

La recogida de datos y su procesamiento se realizó con el programa SPSS para PC versión 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

5.3.4.1. Comprobación de la distribución normal

Se realizaron tests de normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, comprobando que los conjuntos de datos siguieran una distribución normal.

5.3.4.2. Comparación de medias

El primer paso fue asegurar que los 50 pacientes y sus controles emparejados no exhibían diferencias significativas en cuanto a edad e IMC. Para ello se realizó la comparación de cada paciente con su control mediante el test de t de Student de muestras apareadas (paired t-test). La decisión de emplear el test de muestras apareadas partió de la idea de que estábamos comparando pacientes con controles con características antropométricas superponibles, como se demostró después al comprobar los emparejamientos. Para asegurarnos de que la elección del test fue la

correcta, en cada comparación de medias observamos el coeficiente de correlación y la significancia estadística. Si dicho coeficiente era elevado y la significancia mayor de 0,05, se debería contemplar el empleo del test t de Student de muestras independientes, circunstancia que no ocurrió en ninguno de los análisis practicados.

Las determinaciones antropométricas y analíticas previas y posteriores a la fototerapia debieron ser sometidas a análisis estadístico en busca de diferencias atribuibles al tratamiento y respecto a la población control.

En primer lugar, se compararon los valores basales en los pacientes antes de la fototerapia con los valores de los controles. Para ello se utilizó el test de t de Student de muestras apareadas (paired t-test) para las variables cuantitativas y la chi cuadrado (McNemer) para las variables cualitativas. En variables divididas en diferentes categorías (por ejemplo, concentración de calcidiol según el mes de inclusión) se empleó el ANOVA de una vía para reconocer diferencias entre grupos.

En segundo lugar, se estableció la comparación entre los valores en los pacientes previos y posteriores a la fototerapia con los mismos tests.

5.3.4.3. Análisis multivariante

Para determinar las relaciones entre variables se empleó la regresión lineal. En cada variable estudiada se construyó un modelo multivariante con los conjuntos de variables a considerar, realizando el análisis de correlación para observar su grado de relación. El coeficiente de determinación R^2 y la significancia estadística informaron del grado de correlación. Las correlaciones más significativas fueron representadas con gráficos de tipo diagrama de dispersión. Al interpretar dichos gráficos tuvimos presente que representaban correlaciones bivariantes, cuando las correlaciones en un modelo multivariante deberían contar con una representación gráfica multidimensional. Por ello, la interpretación de las representaciones gráficas de las correlaciones se llevó a cabo con cautela.

Para decidir qué variables debían ser incluidas en el modelo, se partió de un análisis preliminar calculando p univariantes. Cuando el valor fue mayor o igual a 0,1 se incluyó la variable en el modelo, ejecutando sucesivamente el test sobre el conjunto elegido de variables y descartando en cada pase las que no alcanzaban la significancia estadística. El resultado final fueron las p multivariantes que nos permitieron llegar a las conclusiones.

Empleamos también en un conjunto reducido de variables que variaron significativamente entre los pacientes y los controles la regresión logística multivariante. Con ello intentamos analizar la asociación entre una variable y el hecho de presentar la enfermedad.

Todos los valores de p fueron de dos colas. Un valor de p menor de 0,05 fue considerado estadísticamente significativo.

5.3.4.4. Análisis de componentes principales

El estudio que nos ocupa contiene un conjunto muy amplio de variables. Esto obliga a considerar un gran número de posibles coeficientes de correlación, lo cual dificulta visualizar las relaciones entre todas ellas. En muchos casos existirán variables estrechamente relacionadas o que midan lo mismo bajo distintos puntos de vista (por ejemplo, índice de masa corporal y leptina). Estas relaciones pueden generar fenómenos de colinealidad que dificultan la interpretación de resultados. La técnica del análisis de componentes principales (ACP) fue acometida con el fin de entender las relaciones multivariantes e intentar agrupar las variables en posibles componentes que simplificaran el análisis. El ACP puede así reducir la dimensionalidad de un conjunto de datos reteniendo las características del mismo que contribuyen más a su varianza.

6. RESULTADOS

6. Resultados

En este apartado se procederá a explicar los resultados en pacientes y controles, y en pacientes antes y después del tratamiento, buscando diferencias significativas entre ellos. Se explicará la interrelación entre las variables mediante análisis multivariante. El análisis de componentes principales se comentará al final de este apartado.

6.1. Edad y sexo

La población del estudio se completó en la forma planeada, comprendiendo 50 pacientes y 50 controles emparejados, 31 hombres y 19 mujeres (x2). La edad media de los pacientes fue de $46,06 \pm 17,53$; la de los controles $46,38 \pm 17,29$ (diferencias no significativas). El rango de la edad osciló entre 19 y 79 años.

6.2. Pirámides de población

Las siguientes gráficas muestran a los pacientes y controles representados por edad y sexo en una pirámide poblacional. Las poblaciones fueron comparables para las variables evaluadas.

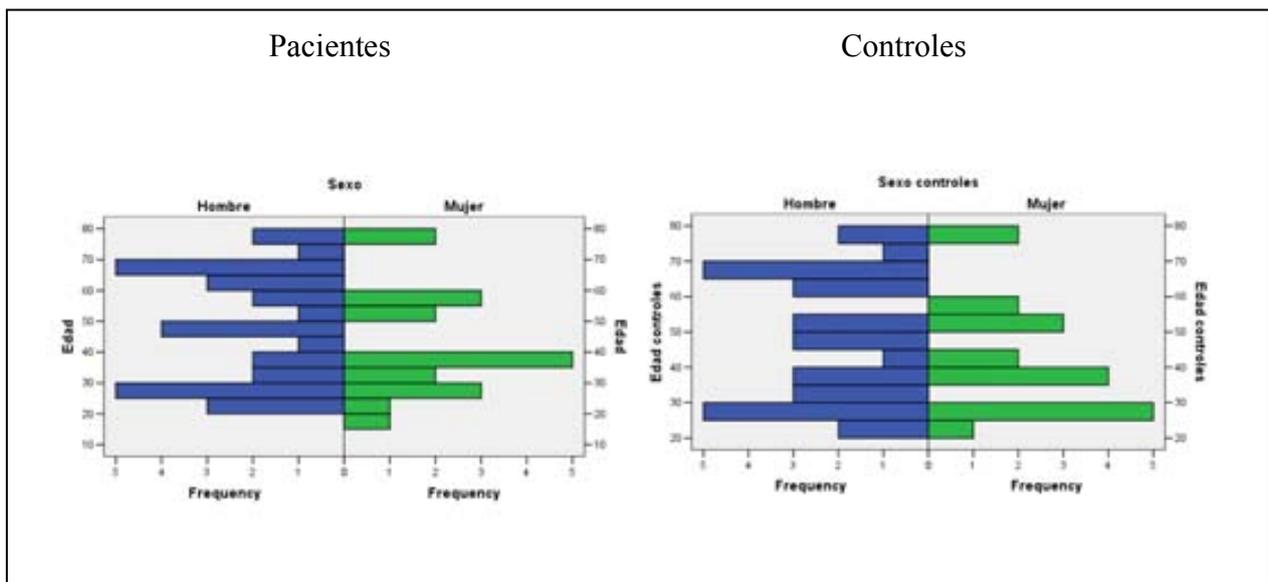


Figura 1: Pirámide poblacional de la muestra en pacientes y controles.

6.3. Índice de masa corporal media (IMC)

El IMC se calculó mediante la fórmula peso (kg)/talla (cm)². El IMC medio de los pacientes fue de 27,56±5,39; el de los controles, 27,52±5,43 (diferencias no significativas). Como se puede observar, el emparejado pacientes-contrroles fue muy exacto. Ambas poblaciones presentaron una media de sobrepeso o pre-obesidad (IMC 25-30). El rango del índice de masa corporal abarcó pacientes con un IMC de 19,4 a 44,6.

El IMC no varió de forma significativa tras el tratamiento.

6.4. Circunferencia de la cintura

Las mediciones basales de circunferencia de la cintura (CC) (cm) arrojaron los siguientes resultados separados por sexos:

En los controles, los varones presentaron una CC media de 97.11±12.21 frente a 96,15±16,81 en las mujeres. En los pacientes varones, 99,38±10,21 frente a 96±13,02 en mujeres.

No hubo diferencias estadísticamente significativas, ni de forma global ni al separar por sexos.

Tras el tratamiento no se modificó de forma significativa la circunferencia de la cintura.

Los resultados quedan reflejados en la tabla VI.

6.5. Porcentaje de masa grasa (bioimpedancia)

En los pacientes, el porcentaje de grasa corporal (%) fue de 29,56±19,22, frente a 27,65±10,7 en los controles. Las diferencias fueron significativas (p=0,037). Tras el tratamiento, los pacientes mostraron un porcentaje medio de grasa del 29,64±10,31, sin que fuera significativamente diferente del inicial.

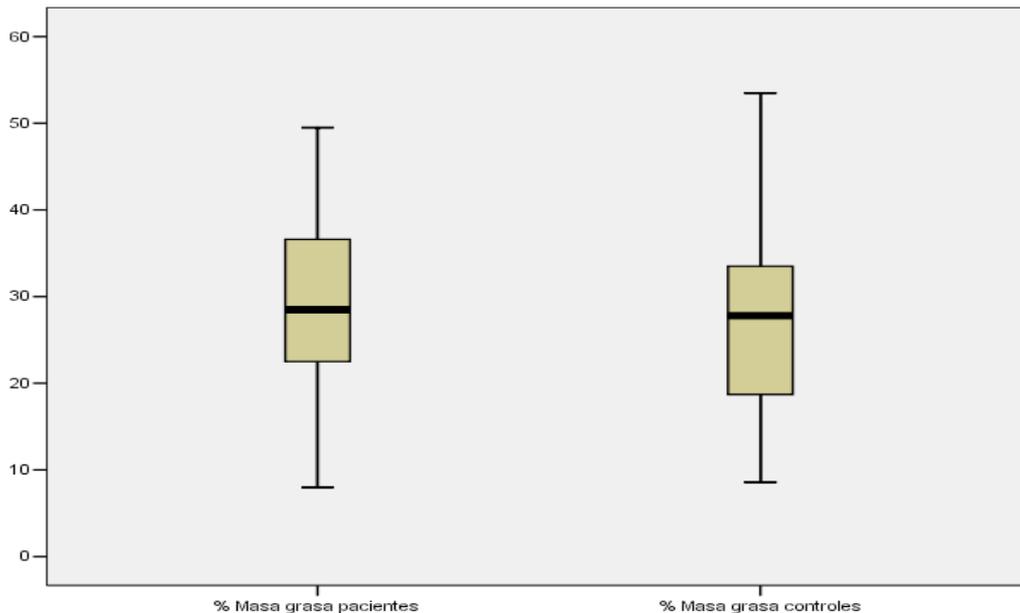


Figura 2: Valores medios del porcentaje de grasa corporal, calculado mediante bioimpedancia, en los pacientes antes del tratamiento y los controles

El contenido de grasa corporal basal fue mayor en las mujeres ($p < 0,01$), y se relacionó con la circunferencia de la cintura ($p < 0,01$). Por el contrario, esta variable no estuvo relacionada con el IMC, la edad, la presencia de SM, el PASI, la PCR inicial, o los parámetros de resistencia insulínica y dislipemia. Es decir, pacientes y controles, en igualdad de IMC, difirieron en su composición grasa, y este mayor porcentaje de grasa corporal en los pacientes se correlacionó con el perímetro de la cintura.

Las relaciones bivariantes entre los parámetros antropométricos de los pacientes se resumen en la figura 3, que muestra una matriz de gráficos de dispersión. El valor de esta representación gráfica es sólo orientativo. Como podemos observar, la correlación es positiva entre la edad, el IMC, la circunferencia de la cintura y el porcentaje de masa grasa inicial.

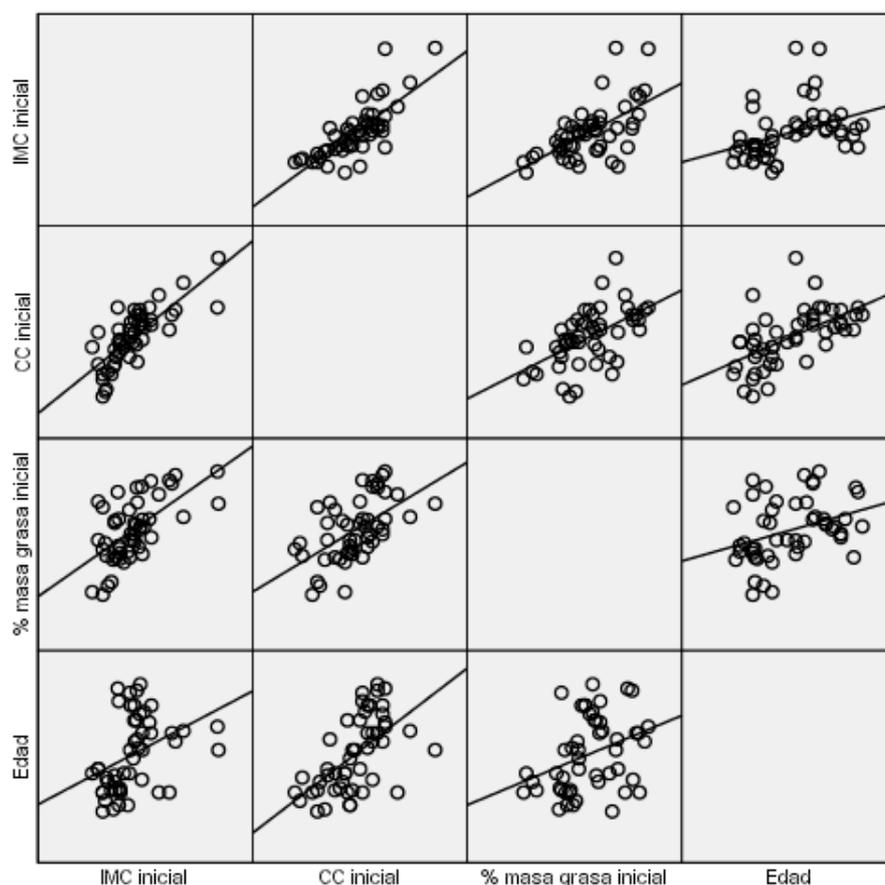


Figura 3: Gráficos de dispersión bivariantes para los principales datos antropométricos de los pacientes antes del tratamiento. IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de la cintura; % masa grasa: porcentaje de masa grasa (bioimpedancia).

Tabla VI: Resumen de los resultados antropométricos

	Controles (C)	Pacientes antes de tratamiento (Pa)	Pacientes después del tratamiento (Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pa)	Valor de P significativo (Pa vs. Pd)
Sexo					
Varón	31	31	31		
Mujer	19	19	19		
Edad	46.06±17.53	46.38±17.29	46.38±17.29		
IMC	27.52±5.43	27.56±5.39	27.91±5.61		
Circunferencia de la cintura (cm)	96.75±13.98	98.10±11.35	98.30±11.04		
Hombres	97.11±12.21	99.38±10.21	99.53±10.09		
Mujeres	96.15±16.81	96.00±13.02	96.38±12.44		
% grasa corporal	27.96±10.83	29.86±10.33	29.64±10.31	* p=0.037	

6.6. Meses de inclusión

Los sujetos del estudio fueron reclutados en los meses de enero a abril, y octubre a diciembre (Figura 4). Fueron excluidos los meses de mayo a septiembre. El mes en el que hubo mayor reclutamiento para los dos grupos fue marzo, que predominó en especial en los controles. Las diferencias en el mes de reclutamiento no fueron significativas.

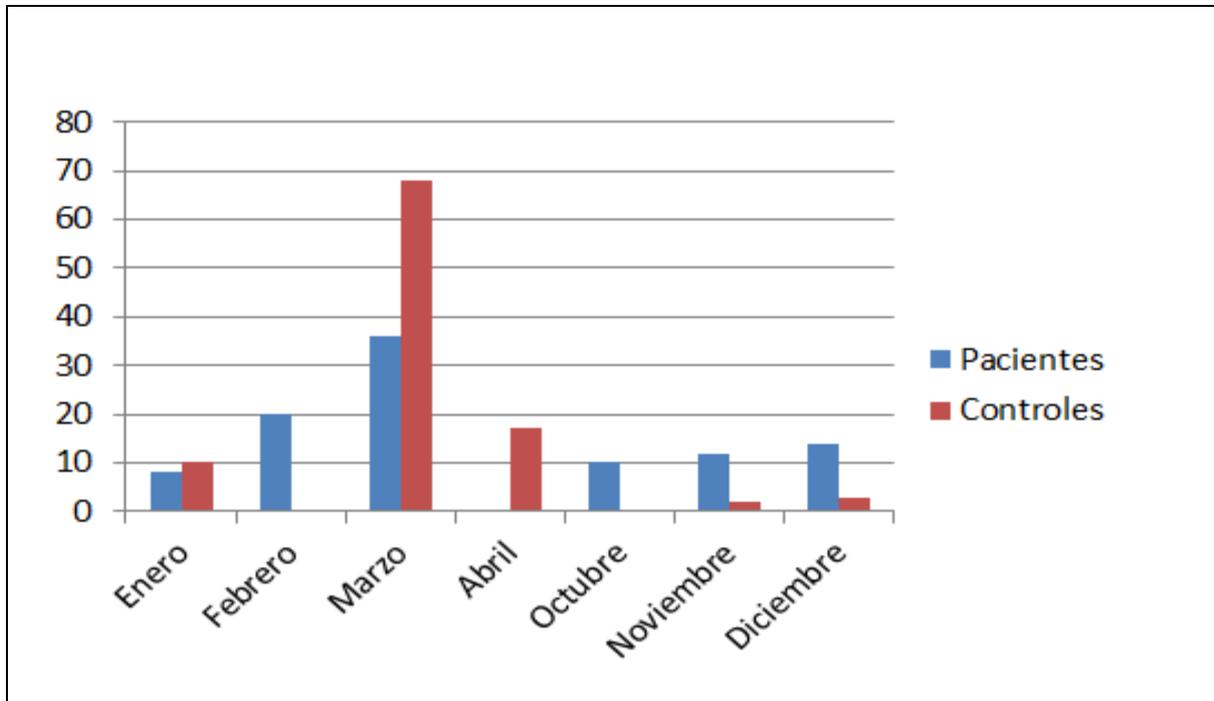


Figura 4: Meses de inclusión en el estudio para los pacientes y los controles.

6.7. Fototipo

El fototipo predominante fue el III, sin diferencias significativas entre pacientes y controles. La distribución de fototipos fue ligeramente distinta. Los controles incluyeron más personas de fototipos bajos, reflejando haber sido reclutados predominantemente en las consultas de dermatología, donde muchos de ellos acuden para el control y tratamiento de cáncer y precáncer cutáneo.

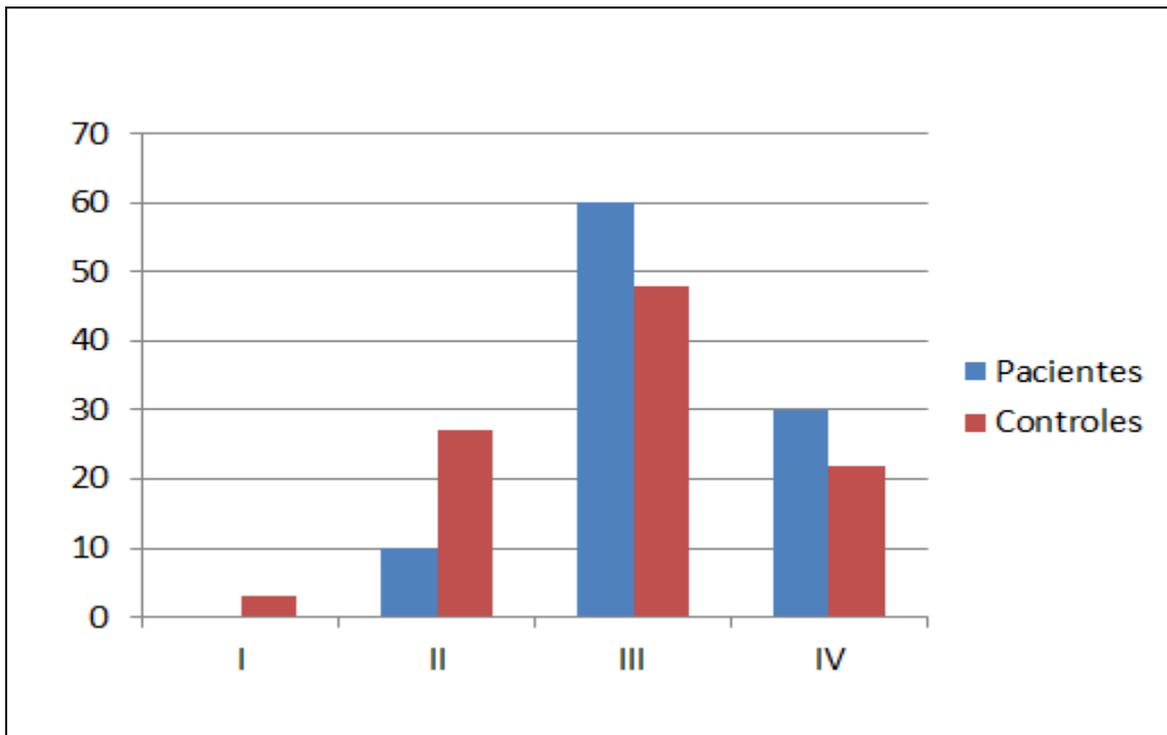


Figura 5: Distribución de fototipos (I-IV) en los pacientes y los controles

6.8. Exposición solar ambiental:

Los hábitos de exposición solar fueron reflejados con una encuesta en la que se estimó una exposición baja, moderada o alta según el número aproximado de horas pasadas en el exterior durante el día. Tanto en pacientes como en controles se recogió una exposición baja, de menos de una hora al día (Figura 6). Las diferencias no fueron significativas.

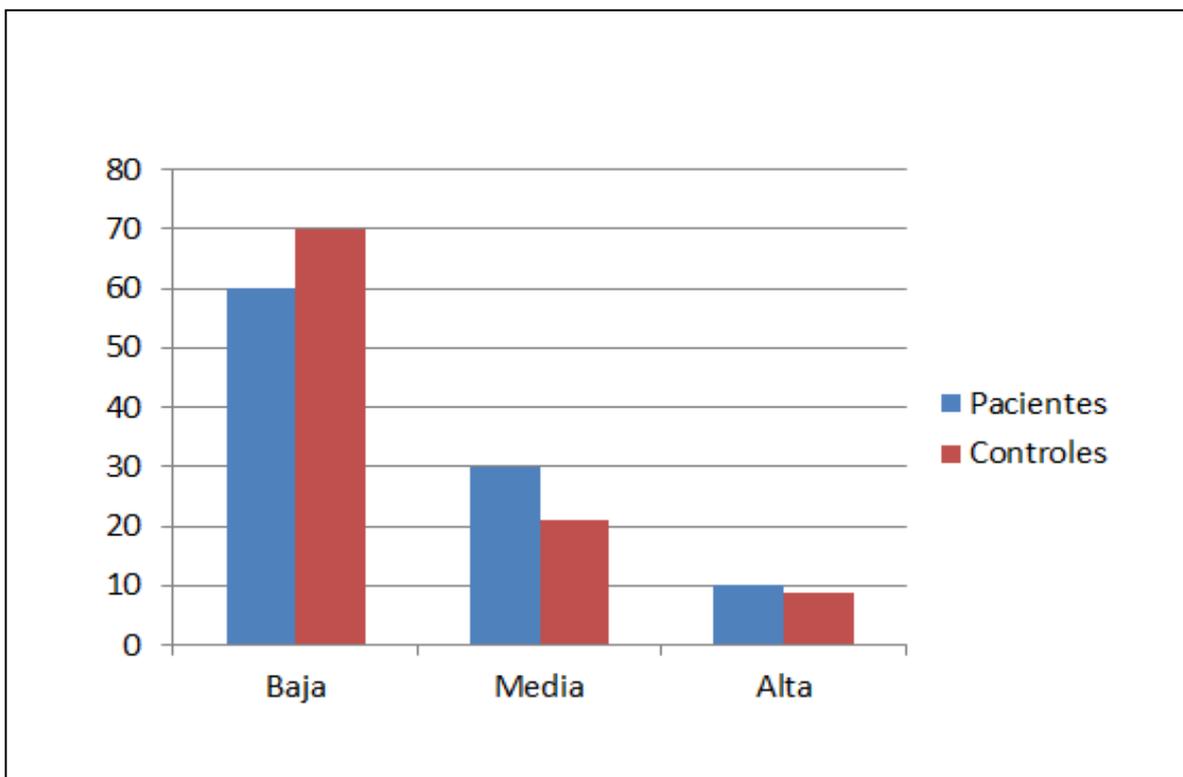


Figura 6: Exposición solar ambiental (baja, media o alta) en los pacientes y los controles

6.9. Antecedentes patológicos y criterios de síndrome metabólico

El hábito tabáquico recogido fue de 32 % en los pacientes (16/50) y de 28 % en los controles (14/50) (diferencias no significativas).

En la anamnesis se recogieron los sujetos con antecedentes patológicos previos de diabetes, dislipemia e hipertensión, con tratamiento previo por estos motivos. En pacientes, la prevalencia de dichas patologías fue de 8%, 22% y 18% respectivamente, y en controles, de 6%, 16% y 20 % respectivamente. Las diferencias no fueron significativas.

Conforme a los antecedentes conocidos de hipertensión, dislipemia y diabetes, y las determinaciones realizadas durante la valoración basal, calculamos si los sujetos del estudio cumplían los criterios de síndrome metabólico de la IDF (International Diabetes Federation). Los resultados arrojaron las siguientes proporciones: entre los pacientes, 27/50 cumplieron criterios (54 %), y en los controles 21/50 (42 %). Las diferencias fueron significativas ($P=0,01$). En los pacientes tras el tratamiento no hubo modificaciones en este porcentaje.

En la Figura 7 podemos ver representados gráficamente los datos anteriores, que quedan reflejados por número de pacientes.

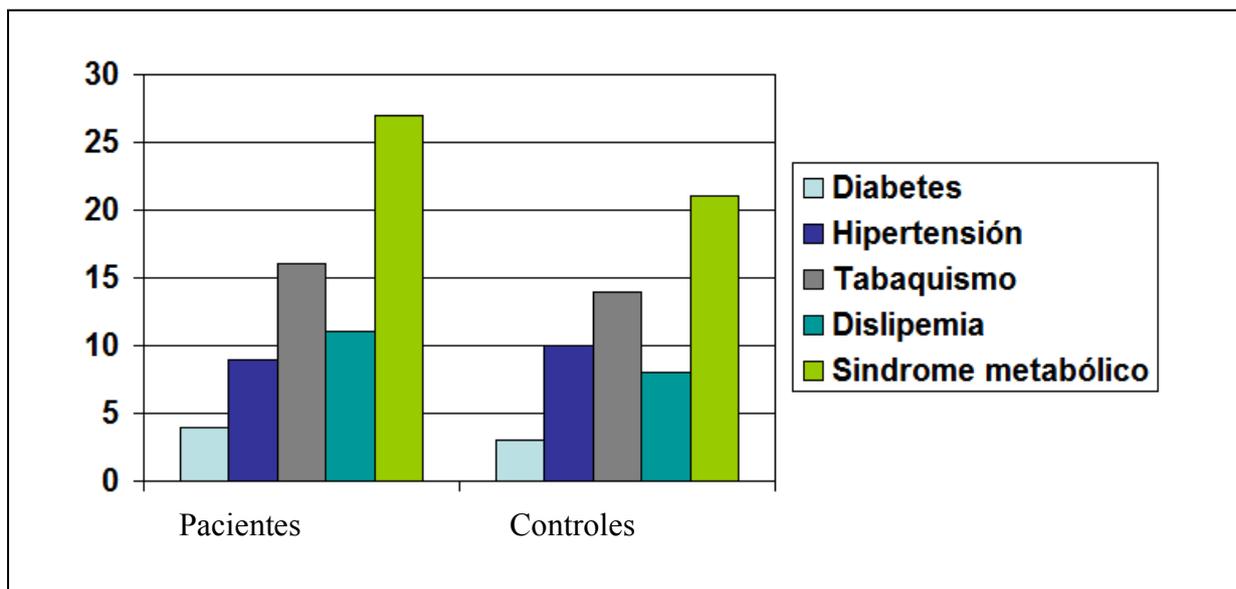


Figura 7: Prevalencia de diabetes, hipertensión, tabaquismo y dislipemia, y de síndrome metabólico según los criterios de la IFD, en los pacientes y los controles.

6.10. Presión arterial

La determinación de la presión arterial sistólica y diastólica en el momento de inclusión arrojó los valores medios representados en la Tabla VII. Aunque los controles presentaron unas presiones medias inferiores a las de los pacientes, y aunque dichas medias bajaron tras el tratamiento, esas diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas.

Tampoco llegó a haber diferencias al separar los casos según el sexo, la presencia o ausencia de hipertensión previa y la presencia o ausencia de síndrome metabólico.

Tabla VII: Presión arterial en los pacientes y los controles

	Controles (C)	Pacientes antes de tratamiento (Pa)	Pacientes después del tratamiento (Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pa)	Valor de P significativo (Pa vs. Pd)
Presión sistólica	135,28±20,92	137,14±19,93	133,64±19,90		
Presión diastólica	73,84±11,42	76,40±11,17	73,33±10,62		

6.11. Tipo y gravedad de la psoriasis

El tipo predominante de psoriasis tratada fue la psoriasis en placas en 49 de los 50 pacientes. El paciente restante presentó una psoriasis *guttata*. La gravedad de la enfermedad cutánea, estimada mediante el PASI y el DLQI, fue de un PASI inicial de $15,59 \pm 5,42$ (rango 10,1-32,4) y un DLQI inicial de $8,14 \pm 6,9$.

Al final del tratamiento el PASI medio fue de $3,5 \pm 3,31$ (diferencia frente al basal $p < 0,001$). La evolución del PASI a través de las medias inicial y final puede apreciarse en la Figura 7. El DLQI final fue de $2,2 \pm 4,49$ (diferencia frente al inicial $p < 0,001$).

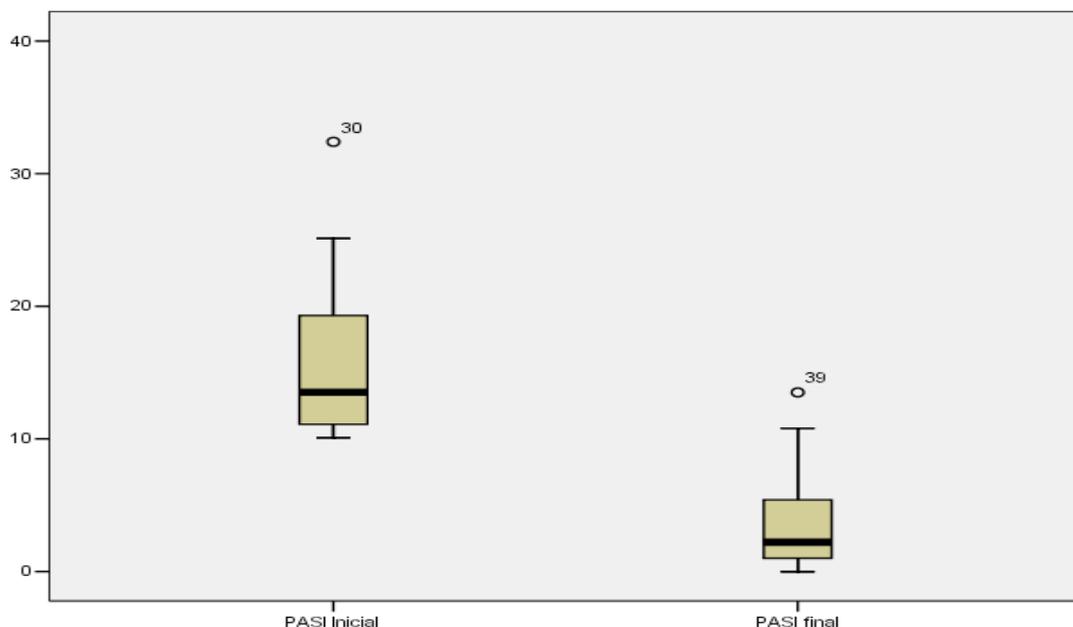


Figura 7: PASI (Psoriasis Area and Severity Index) inicial y final.

Al calcular posibles diferencias en el PASI dependiendo de la presencia o ausencia de criterios de síndrome metabólico (SM), encontramos que los pacientes con SM presentaron un PASI medio de $16,05 \pm 5,19$, mientras que los pacientes que no cumplían criterios de SM presentaron un PASI medio de $15,04 \pm 5,75$. Las diferencias no fueron significativas (ANOVA de una vía, $p = 0,518$).

6.12. Número de sesiones de fototerapia, dosis acumulada y mejoría del PASI

Los pacientes completaron un número medio de 26,82 tratamientos con UVB de banda estrecha (rango, 18-34 sesiones), con una dosis acumulada media de 24,85 J/cm².

La gravedad de la psoriasis estimada mediante el PASI inicial y la PCR basal mostraron una buena correlación (ver datos ampliados en la parte del análisis dedicada a la PCR). Hubo correlación entre el PASI basal y las concentraciones de las adipocinas RBP-4 y lipocalina-2. No se observó correlación del PASI con el IMC, la circunferencia de la cintura, el porcentaje de grasa corporal, la edad, el sexo, la presencia o ausencia de síndrome metabólico, o el calcidiol basal.

La mejoría porcentual en el PASI se correlacionó con la dosis acumulada final de UVB ($p=0,01$ y $R^2=0,205$), pero no del aumento en el calcidiol tras la fototerapia. Tampoco dependió de la edad, el sexo, el fototipo, el número de sesiones de fototerapia administradas, o el IMC inicial.

No hubo una buena correlación entre la mejoría del PASI y la mejoría de la calidad de vida medida con el cuestionario DLQI.

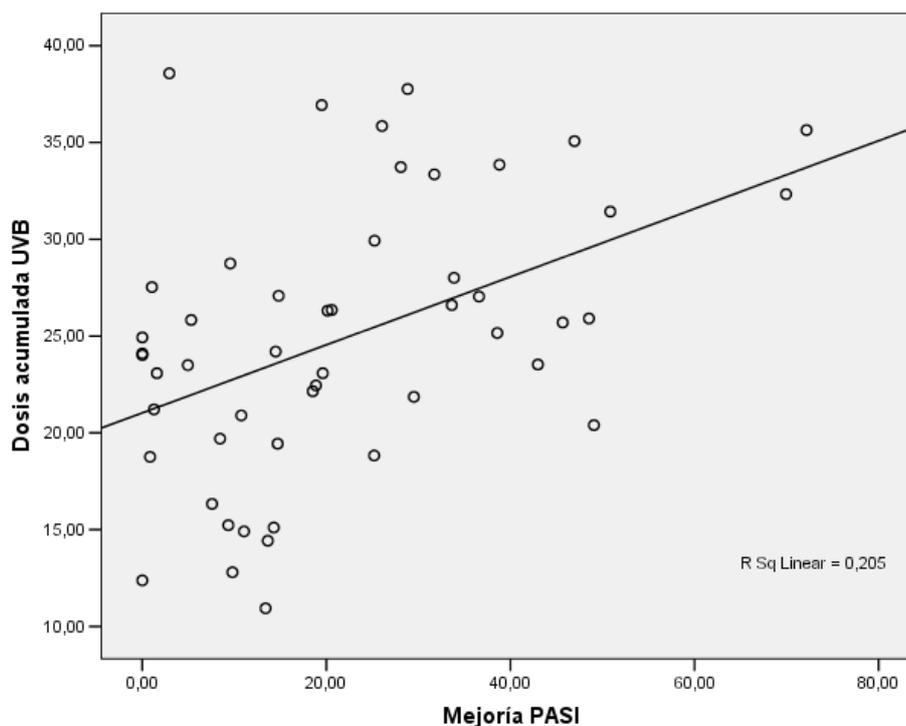


Figura 8: Correlación entre la mejoría porcentual del PASI y la dosis acumulada final de UVB de banda estrecha

6.13. Perfil lipídico y aterogénico

El estudio de las fracciones lipídicas plasmáticas arrojó varios resultados, que pueden observarse en la tabla VIII. Por una parte, el colesterol total y los triglicéridos fueron ligeramente superiores en pacientes frente a controles, pero sin significancia estadística. Sí hubo diferencias significativas en la fracción LDL y la no-HDL, y en la apolipoproteína B (Apo-B), siendo sus concentraciones mayores en los pacientes. Las modificaciones en los valores de estos parámetros tras el tratamiento con fototerapia no fueron significativas. El colesterol HDL también fue distinto entre pacientes y controles sólo en las mujeres (53,22 vs 66,24)(p=0,011).

Tabla VIII: Resultados en el estudio lipídico y aterogénico en los pacientes y los controles

	Controles (C)	Pacientes antes de tratamiento (Pa)	Pacientes después del tratamiento (Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pa)	Valor de P significativo (Pa vs. Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pd)
Colesterol total	188,92±33,73	199,08±43,18	201,34±48,65			
Apo-B (mg/dl)	85,93±21,83	102,25±29,13	99,12±29,45	* p=0.01		* p=0.01
HDL-cholesterol (mg/dl)	55,74±16,37	51,07±11,59	51,52±12,68			
Hombres	49,30±13,53	49,76±11,59	48,64±9,73			
Mujeres	66,24±15,09	53,22±11,57	55,90±15,47	*p=0,011		
LDL-cholesterol (mg/dl)	112,69±27,67	126,28±36,12	127,65±38,35	* p=0.041		* p=0.043
No-HDL-cholesterol (mg/dl)	133±38,47	148±41,93	150,47±46,06	* p=0.031		* p=0.04
Triglicéridos (mg/dl)	107,98±78,84	125,10±72,15	133,35±88,88			

El estudio de correlación entre los parámetros lipídicos mostró una estrecha correlación entre la apo-B, el índice de masa corporal, la circunferencia de la cintura, el colesterol LDL, el colesterol no HDL, el índice de masa corporal y la edad, con significancia estadística en el modelo de regresión lineal (Figura 9).

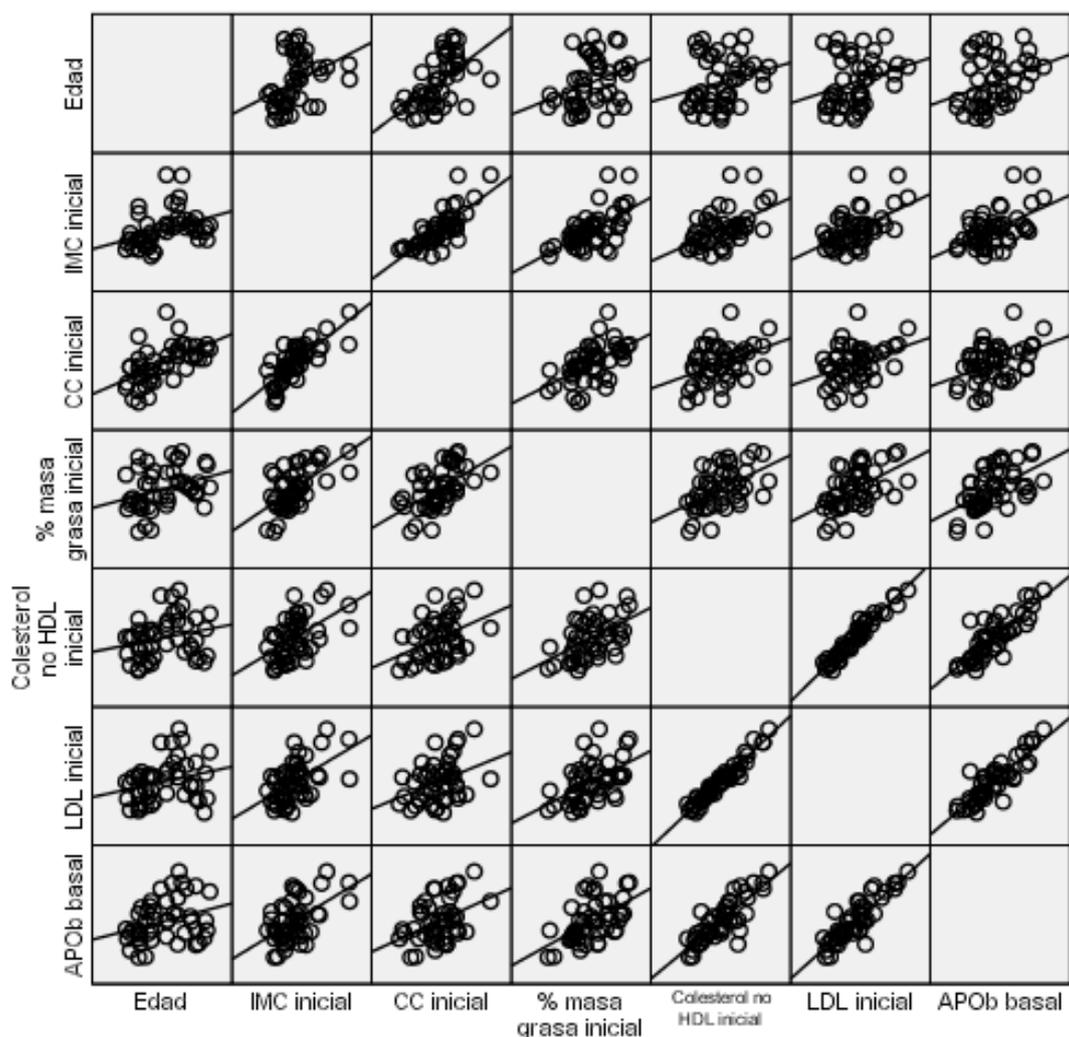


Figura 9: Gráficos de dispersión que muestran la estrecha correlación entre los parámetros antropométricos que informan sobre la grasa corporal, y los parámetros de aterogénesis. La representación gráfica es sólo orientativa. Los coeficientes de correlación y la significancia estadística de la misma quedan reflejados en el texto.

6.14. Perfil glucémico y resistencia insulínica

No hubo diferencias entre controles y pacientes en ninguno de los parámetros estudiados (glucemia basal, hemoglobina glicada, HOMA-IR, QUICK-I y microalbuminuria) (Tabla IX). Tampoco se constataron diferencias en los pacientes tras el tratamiento. No se observaron diferencias al estudiar por separado a los individuos con diabetes previamente tratada, ni al separarlos por la presencia o ausencia de criterios de síndrome metabólico.

Al estudiar la media del índice HOMA-IR (el más empleado para la estimación de la resistencia insulínica) en los individuos clasificados en dos grupos según la presencia o ausencia de síndrome metabólico se observaron diferencias: los pacientes con criterios de síndrome metabólico presentaron un índice medio superior al de aquellos que no cumplían criterios. El mismo resultado se observó al separar en los dos grupos la hemoglobina glicosilada. Observamos diferencias similares en los controles al separarlos según presencia o ausencia de síndrome metabólico, aunque no quedan reflejadas en la tabla.

Tabla IX: Resultados del estudio de la glucemia y la resistencia insulínica en los pacientes y los controles

	Controles (C)	Pacientes antes de tratamiento (Pa)	Pacientes después del tratamiento (Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pa)	Valor de P significativo (Pa vs. Pd)
Glucemia	97,08±20,49	96,90±25,71	94,06±17,23		
Hemoglobina glicada	5,77±0,64	5,64±0,65	5,60±0,55		
Con criterios de SM		5,90±0,75			
Sin criterios de SM		5,34±0,24		P=0,001	
HOMA-IR	2.52±1.92	2.33±1.36	2.16±1.39		
Con criterios de SM		2,97±1,42			
Sin criterios de SM		1,53±0,70		P=0,000	
QUICK-I	2,89±0,33	2,88±0,28	2,88±0,24		
Microalbuminuria	18,88±46,79	18,42±29,56	20,80±66,98		

El índice de resistencia insulínica HOMA-IR mostró una correlación positiva con el IMC, con una p univariante de 0,02, pero sin significación estadística para ninguna de las variables consideradas (Ps multivariantes > 0,05) en el modelo multivariante: IMC, circunferencia de la cintura y porcentaje de masa grasa.

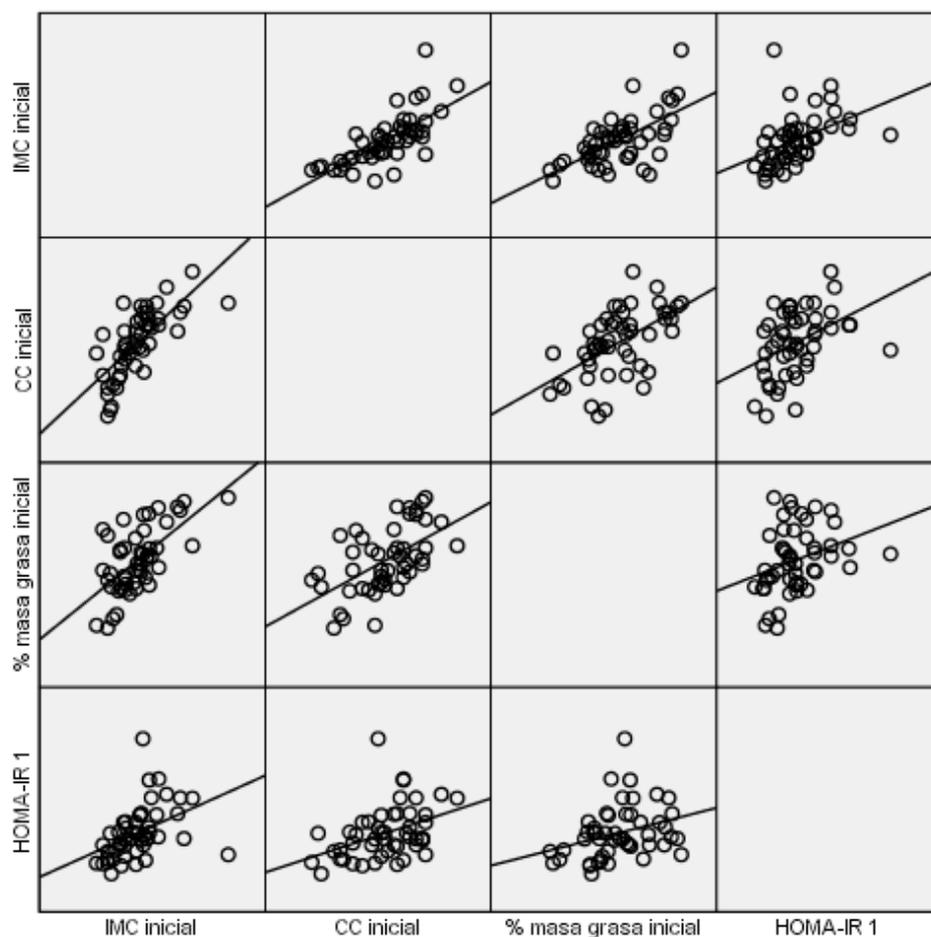


Figura 10: El siguiente gráfico de dispersión que incluye al índice de resistencia insulínica HOMA-IR y otras variables antropométricas en los pacientes (IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de la cintura; % masa grasa: porcentaje de masa grasa) indica la estrecha relación entre ellas, que sin embargo no alcanza significancia estadística en el modelo multivariante.

6.15. Marcadores inflamatorios

Las diferencias fueron significativas en el ácido úrico, siendo superior en pacientes frente a controles. Esta diferencia no fue contrarrestada por el tratamiento. Al separar la muestra según el sexo se observó una diferencia en la concentración media de ácido úrico, siendo superior en los hombres ($p=0,000$), tanto en los controles como los pacientes, antes y después del tratamiento. Al realizar la comparación de medias entre controles-pacientes separando la muestra por el sexo, las diferencias no fueron significativas.

La ferritina basal no fue diferente entre los pacientes y los controles, pero sí descendió de forma significativa tras la fototerapia ($p=0,004$), en correlación con la dosis total acumulada de UVB ($P=0,04$). La sideremia no fue diferente en pacientes y controles, y mostró una tendencia al descenso tras el tratamiento, pero no fue estadísticamente significativa ($p=0,457$ y $R^2 0,172$). El ácido úrico basal correlacionó con la sideremia basal ($p=0,004$ multivariante) al incluir en el modelo a la PCR y la ferritina.

Las determinaciones de PCR estándar y PCR de alta sensibilidad (hs-PCR) no fueron significativamente diferentes entre los pacientes y los controles. Ambas descendieron de forma significativa tras el tratamiento.

Tabla X: Marcadores de inflamación en los pacientes y los controles. PCR: proteína C reactiva; hs-PCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

	Controles (C)	Pacientes antes de tratamiento (Pa)	Pacientes después del tratamiento (Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pa)	Valor de P significativo (Pa vs. Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pd)
Ácido úrico (mg/dl)	5.09±1.39	5.74±1.59	5.70±1.63	* p=0.017		* p=0.036
Hombres	5,67±1,29	6,68±1,44	6,57±1,55			
Mujeres	4,18±1,02	4,61 ±1,26	4,68 ±1,06	P=0,0	P=0,0	
Ferritina (ng/ml)	143.07±160.51	148.25±128.86	121.47±97.21		* p=0.004	
Sideremia (mg/dl)	94,27±31,62	94,38±35,79	90,10±34,50			
PCR (mg/dl)	0.32±0.51	0.43±0.09	0.28±0.50		* p=0.023	
Hs-PCR (mg/dl)	3,59±5,34	4,10±5,66	2,90±4,32		* p=0,019	

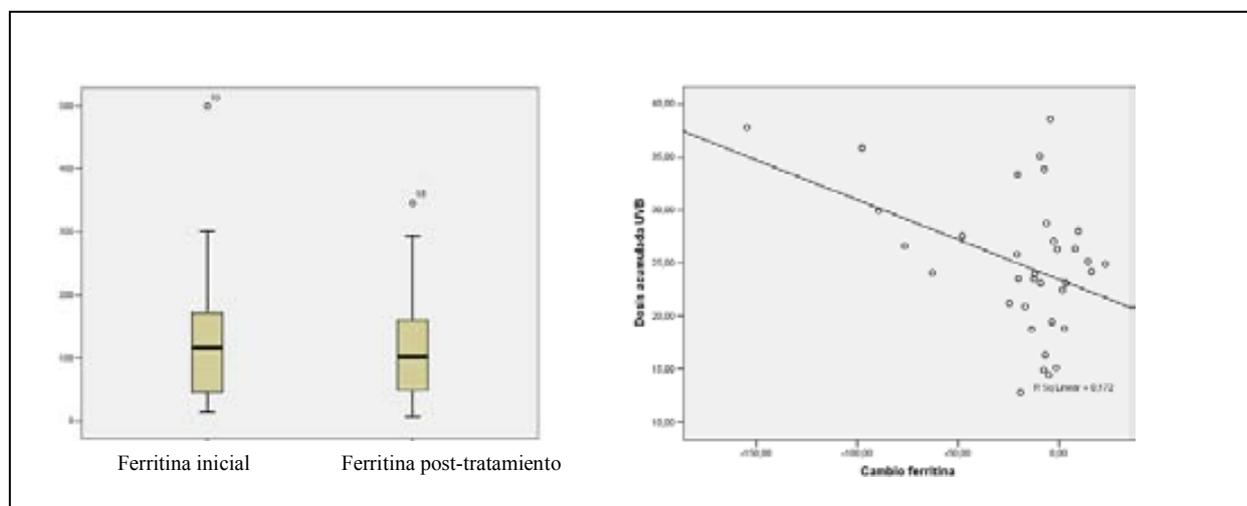


Figura 11: Cambio en la ferritina media asociada al tratamiento y correlación de la disminución de ferritina con la dosis acumulada de UVB de banda estrecha

Al estudiar las variables relacionadas con la hs-PCR incluimos en el modelo multivariante el PASI, la IL-6, y la APO-b. Hubo correlación entre el PASI y la hs-PCR ($p=0,024$). La IL-6 mostró una correlación significativa ($p=0,01$), así como la apo-B ($p=0,018$) (Figura 12).

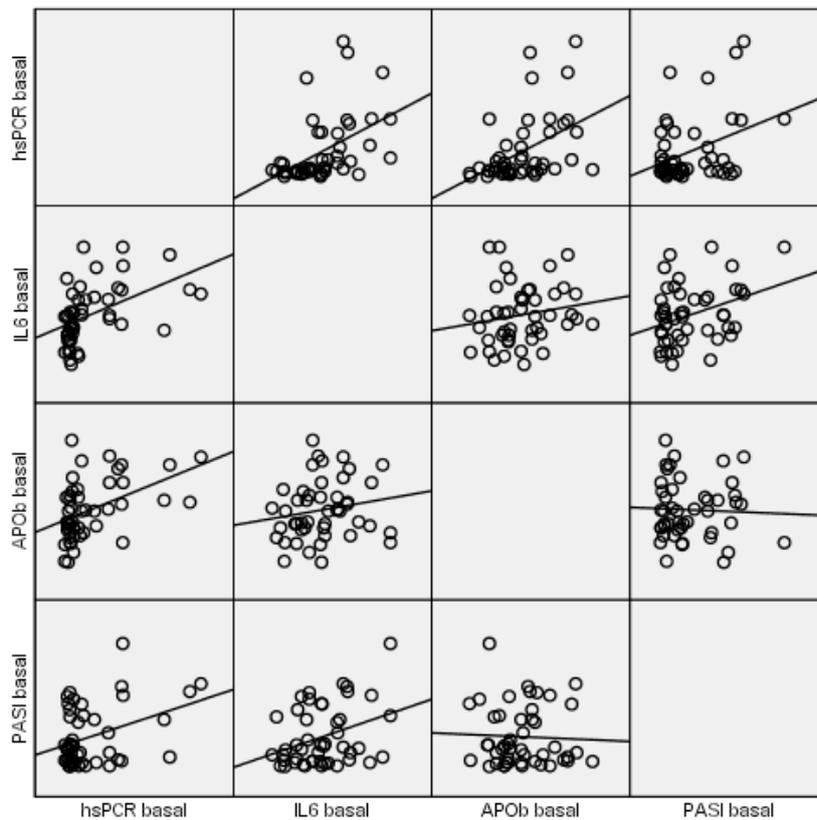


Figura 12: Gráfico de dispersión. Correlación entre la PCR de alta sensibilidad (hs-PCR), la IL-6, el PASI y la apo-B.

Al estudiar de qué variables dependía la variación en la hs-PCR tras el tratamiento, incluimos en el modelo multivariante la edad, el IMC inicial, el porcentaje de masa grasa, la dosis acumulada de UVB y las variaciones en la IL-6, el calcidiol, la ferritina y la vitamina B6 tras el tratamiento. La correlación fue positiva sólo con la variación de IL-6 ($p=0,003$) y ferritina ($P=0,039$). La disminución de la hs-PCR atribuida al tratamiento no dependió, por lo tanto, ni de la dosis total acumulada de UVB ni del incremento del calcidiol, y sólo corrió en paralelo con los cambios en otros dos parámetros inflamatorios: IL-6 y ferritina.

6.16. Vitamina D y metabolismo fosfocálcico (Tabla IX)

La media de la concentración sérica de calcidiol fue inferior a 20 ng/ml, es decir, insuficiente, tanto en los pacientes como en los controles, y significativamente más bajo en los controles, con una media de $10,78 \pm 8,55$ ng/ml, frente a $14,45 \pm 10,20$ en los pacientes ($p=0,02$).

El 82 % de los controles mostraron un calcidiol inferior a 20 ng/dl frente al 74 % de los pacientes. Tras el tratamiento, los niveles subieron en los pacientes hasta cifras medias de suficiencia ($30,83 \pm 13,41$ ng/dl)(Figuras 13 y 14). En cuanto al calcitriol, no fue significativamente diferente entre pacientes y controles en el momento basal, y sí aumentó significativamente con la fototerapia. La calcemia no mostró alteraciones reseñables. El fosfato fue significativamente más bajo en los controles, y no se modificó con el tratamiento en los pacientes. La parathormona (PTH) no fue significativamente diferente en pacientes y controles, pero su disminución tras la fototerapia sí fue significativa en los pacientes.

Tabla XI: Vitamina D (calcidiol y calcitriol) y metabolismo fosfocálcico en los pacientes y los controles

	Controles (C)	Pacientes antes de tratamiento (Pa)	Pacientes después del tratamiento (Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pa)	Valor de P significativo (Pa vs. Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pd)
Calcidiol (ng/ml)	$10,78 \pm 8,55$	$14,45 \pm 10,20$	$30,83 \pm 13,41$	* $p=0,023$	* $p=0,000$	* $p=0,000$
Calcitriol (ng/ml)	$47,38 \pm 9,92$	$46,22 \pm 10,72$	$49,41 \pm 8,64$		* $p=0,03$	
Calcio (mg/dl)	$9,57 \pm 0,34$	$9,46 \pm 0,36$	$9,52 \pm 0,43$			
Fosfato (mg/dl)	$3,35 \pm 0,47$	$3,72 \pm 0,50$	$3,73 \pm 0,58$	* $p=0,01$		
PTH (pg/ml)	$47,97 \pm 23,38$	$48,16 \pm 35,53$	$40,66 \pm 20,07$		* $p=0,043$	* $p=0,010$

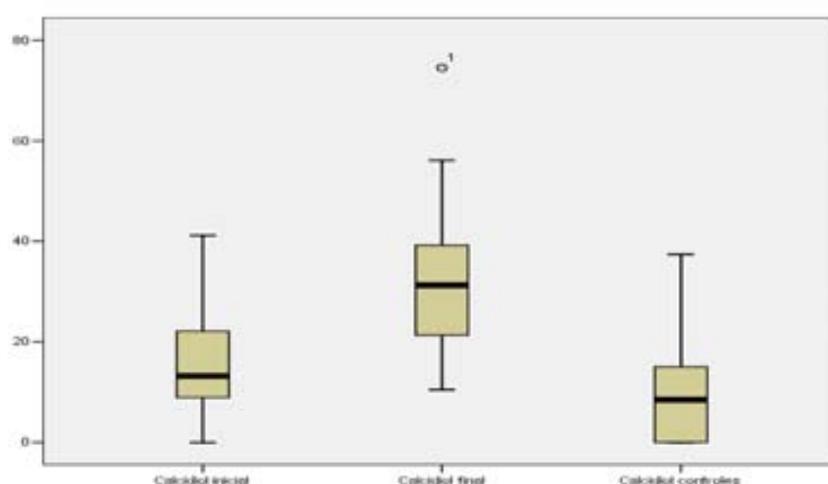


Figura 13: Valores medios de calcidiol antes y después del tratamiento en los pacientes, frente a calcidiol en los controles

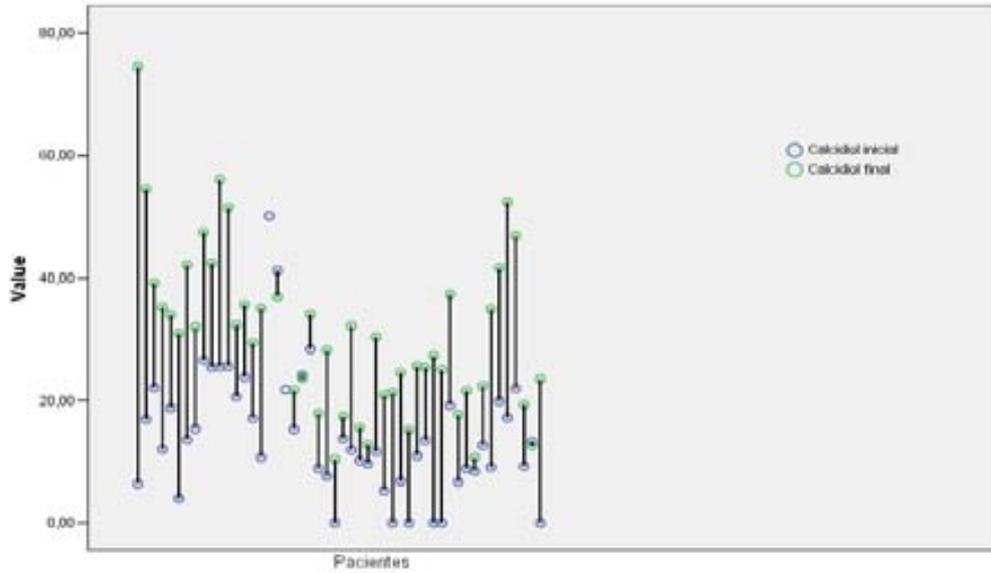


Figura 14: Representación gráfica del aumento de la concentración sérica de calcidiol en los pacientes asociado con el tratamiento.

En cuanto a la concentración de calcidiol según el mes de inclusión, el análisis de los grupos mediante ANOVA de una vía no mostró diferencias significativas. El gráfico adjunto (Figura 15) permite apreciar los valores de calcidiol según el mes, en los pacientes respecto a los controles.

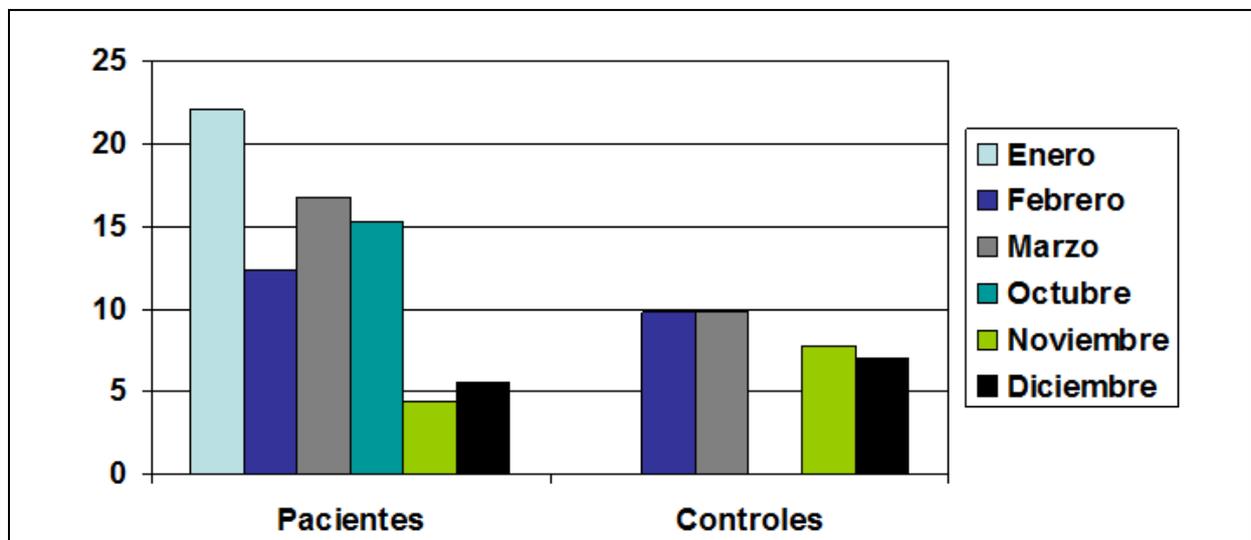


Figura 15: Concentración sérica de calcidiol (ng/dl) en pacientes y controles según el mes de inclusión en el estudio.

El incremento en la vitamina D tras la fototerapia sólo mostró una correlación negativa con la concentración inicial (a valor más bajo, mayor incremento con la fototerapia)($p=0,001$), pero no con otras variables como el fototipo, el mes de inclusión, la edad, el sexo, el IMC, la mejoría del PASI, el descenso de la PCR, la dosis de UVB acumulada o el número de sesiones de fototerapia.

Hubo correlación débil pero significativa entre el aumento de calcidiol y el descenso de la PTH ($P=0,019$ y $R^2 0,063$)(Figura 16).

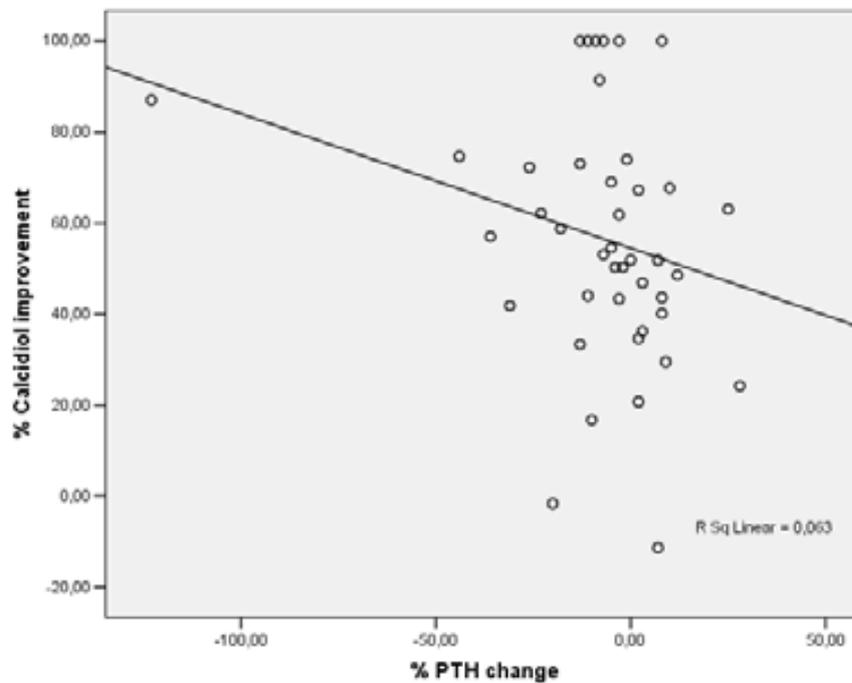


Figura 16: Correlación entre el aumento del calcidiol y el descenso de la parathormona (PTH) asociados al tratamiento con UVB de banda estrecha

6.17. Homocisteína y cofactores relacionados (Tabla XII)

La homocisteinemia, el ácido fólico sérico o eritrocitario, la vitamina B12 y vitamina B6 no fueron diferentes en pacientes y controles. La B6 aumentó y la B12 disminuyó con el tratamiento de forma estadísticamente significativa.

Tabla XII: Homocisteína y cofactores relacionados en los pacientes y los controles.

	Controles (C)	Pacientes antes de tratamiento (Pa)	Pacientes después del tratamiento (Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pa)	Valor de P significativo (Pa vs. Pd)
Homocisteína	13.73±5.43	12.14±5.12	13.03±3.97		
B6 (nmol/l)	38.51±21.89	37.62±25.48	48.67±39.92		* p=0.017
B12 (pg/ml)	478.00±176.41	494.64±177.40	463.14±146.66		* p=0.019
Ácido fólico eritrocitario (ng/ml)	514.29±170.34	527.07±206.11	523.04±183.23		
Ácido fólico sérico	7,90±3,26	8,43±3,87	8,85±3,82		

La concentración de homocisteína en el momento de la inclusión mostró una correlación inversa con el nivel inicial de ácido fólico eritrocitario ($p=0,005$ y $R^2 =0,344$)(Figura 17), pero no hubo correlación con el PASI, la B6, o la B12. Tampoco con la presencia o ausencia de criterios de síndrome metabólico, y sí con el sexo, siendo significativamente mayor en hombres ($13,44±5,54$) que en mujeres ($10,03±3,29$) ($p=0,026$)(ANOVA de una vía).

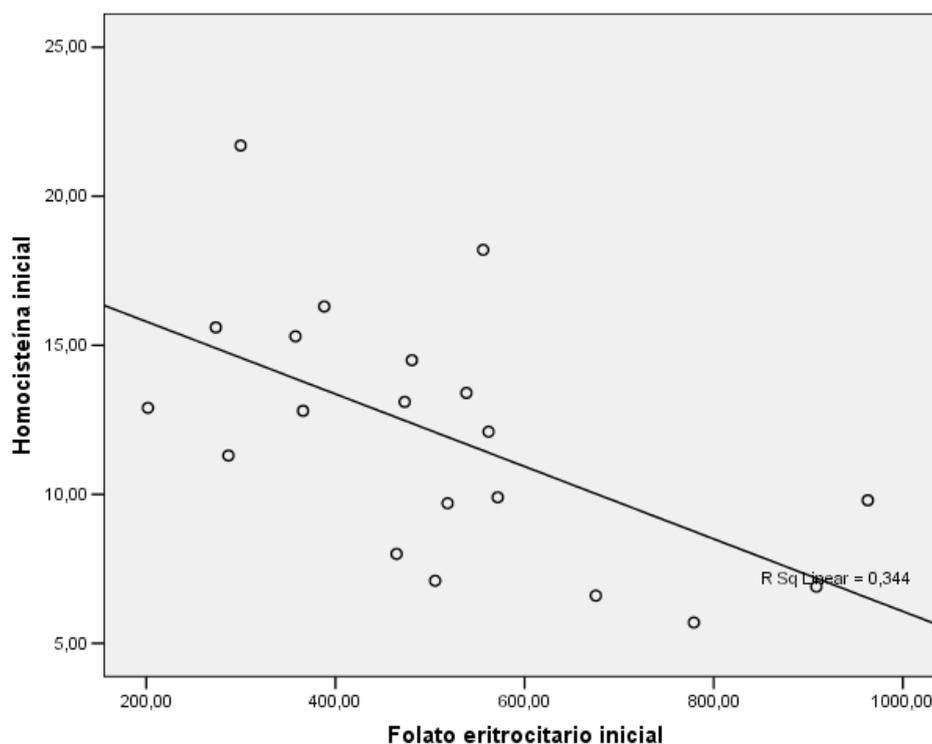


Figura 17: Correlación inversa entre la concentración de homocisteína y la concentración de ácido fólico eritrocitario en los pacientes

6.18. Adipoquinas e interleuquinas

6.18.1. Omentina

El valor basal medio de omentina (ng/ml) fue de $360,59 \pm 117,68$ en los pacientes, pasando a un valor medio de $385,42 \pm 124,48$ tras la fototerapia (diferencias no significativas, $p=0,299$). En los controles la omentina fue de $403,41 \pm 134,24$, sin diferencias significativas con los pacientes ($p=0,227$) (Tabla XIII).

No hubo diferencias tampoco al separar varones de mujeres. No se evidenció correlación de la omentina basal con el PASI, el porcentaje de grasa corporal ni el IMC.

Tabla XIII: Omentina en los pacientes y los controles

	Controles (C)	Pacientes antes de tratamiento (Pa)	Pacientes después del tratamiento (Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pa)	Valor de P significativo (Pa vs. Pd)
Omentina	$403,41 \pm 134,24$	$360,59 \pm 117,68$	$385,42 \pm 124,48$		

6.18.2. Proteína ligadora de adipocitos-ácidos grasos (A-FABP)

El análisis de la concentración plasmática de la proteína ligadora de adipocitos-ácidos grasos (A-FABP) arrojó los siguientes resultados (Tabla XIV):

La A-FABP basal media en los pacientes fue de $20,46 \pm 12,15$, pasando a un valor posterior a la fototerapia de $20,11 \pm 10,42$. Las diferencias no fueron significativas ($p=0,72$). En los controles, la A-FABP basal media fue de $21,64 \pm 23,42$, y las diferencias tampoco fueron significativas respecto a los pacientes ($p=0,63$).

Al dividir la muestra por sexos, se detectó una tendencia hacia una concentración de A-FABP mayor en mujeres, pero sin significancia estadística ($p=0,067$, ANOVA de una vía).

Se apreció una correlación positiva entre A-FABP y PASI inicial (R^2 0,101 y p univariante=0,02), pero esta correlación no fue detectable al incluir en el modelo otras variables. De hecho, el análisis multivariante sólo detectó correlaciones significativas con la edad ($p=0,02$), el sexo ($p=0,04$), la leptina y el colesterol no-HDL ($p=0,01$).

Tabla XIV: Proteína ligadora de adipocitos-ácidos grasos (A-FABP) en los pacientes y los controles

	Controles (C)	Pacientes antes de tratamiento (Pa)	Pacientes después del tratamiento (Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pa)	Valor de P significativo (Pa vs. Pd)
A-FABP	21,64±23,42	20,46±12,15	20,11±10,42		

6.18.3. Receptor soluble del factor de necrosis tumoral (s-TNFr1) (Tabla XV)

El valor medio del s-TNFr1 fue significativamente mayor en pacientes que en controles ($p=0,007$), pero no varió tras el tratamiento. La diferencia del valor post-tratamiento se mantuvo, por lo tanto, con el valor de los controles. No mostró valores diferentes al separar la muestra según el sexo.

En el estudio multivariante la única relación significativa del s-TNFr1 fue con la edad, pero no con el PASI inicial, los parámetros de inflamación, de aterogénesis, o con el resto de las adipocinas estudiadas. No hubo correlación entre IMC y s-TNFr1, con lo que las diferencias entre pacientes y controles se mantuvieron en los sujetos sin sobrepeso ($IMC < 25$).

Tabla XV: Valores medios del receptor soluble del factor de necrosis tumoral (s-TNFr1) en los pacientes y los controles

	Controles (C)	Pacientes antes de tratamiento (Pa)	Pacientes después del tratamiento (Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pa)	Valor de P significativo (Pa vs. Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pd)
s-TNFr1	1182,40±309,28	1410,42±370,58	1438,74±422,26	* $P=0,007$		* $p=0,005$

6.18.4. Leptina

La leptina media fue $13,95 \pm 10,06$ en los pacientes frente a $11,02 \pm 6,79$ en los controles ($p=0,032$). El cálculo de diferencias en la leptina se hizo también separando la muestra por sexos, dado que las mujeres presentan una concentración superior de leptina. En nuestra muestra los controles de sexo femenino presentaron aproximadamente el doble de la concentración de los varones, y la diferencia fue más del doble en las pacientes. Observamos en la Tabla XVI que la

diferencia de la media entre pacientes y controles era atribuible principalmente a las mujeres ($p=0,048$). Las diferencias entre controles y pacientes varones no fueron significativas.

Los valores medios no difirieron tras el tratamiento ($12,06\pm 9,35$). Sin embargo, al analizar sólo a los pacientes que presentaron criterios de síndrome metabólico, con una leptina media más alta, las diferencias se hicieron evidentes, con una leptina media post-tratamiento más baja ($p=0,024$) pasando de 15,70 a 14,35.

Tabla XVI: Valores medios de leptina en pacientes y controles, de forma global y separados según el sexo y la presencia de criterios de síndrome metabólico (SM)

	Controles (C)	Pacientes antes de tratamiento (Pa)	Pacientes después del tratamiento (Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pa)	Valor de P significativo (Pa vs. Pd)
Leptina	11,02±6,79	13,95±10,06	12,06±9,35	* $p=0,032$	
. Hombres	8,14±3,62	8,50±5,29	8,09±4,93	* $p=0,048$	* $P=0,024$
. Mujeres	15,44±8,15	20,57±11,77	19,49±10,41		
. Con criterios SM		15,70±10,63	14,35±10,83		
. Sin criterios SM		10,21±9,10	10,39±6,71		

En el estudio de regresión lineal multivariante, la leptina no mostró correlación con el PASI, sí con el porcentaje de masa grasa, con el colesterol LDL basal, el colesterol no HDL, la APOb, y con la AFABP (Figura 18). No hubo correlación con el IMC, los índices de resistencia insulínica, la PCR, el calcidiol o calcitriol basales.

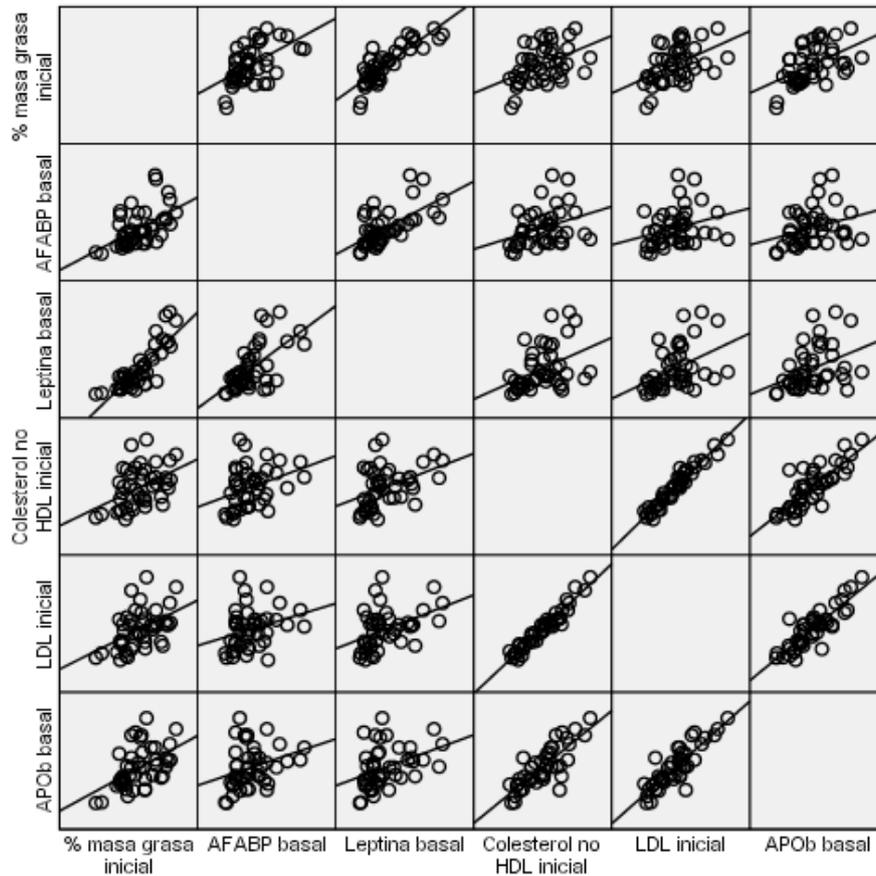


Figura 18: Gráfico de dispersión que muestra la matriz de correlaciones significativas para la leptina en los pacientes antes del tratamiento

La concentración sérica de leptina fue más alta en los pacientes que cumplían criterios de síndrome metabólico. Los pacientes con criterios de SM presentaron una leptina media de $15,86 \pm 10,23$, frente a $10,09 \pm 8,88$ en los que no los cumplían. Sin embargo, al aplicar el ANOVA de una vía, no se apreciaron diferencias significativas ($p=0,051$).

6.18.5. Resistina

Los valores medios de resistina resultaron ser similares en pacientes y controles, y en pacientes tras el tratamiento (Tabla XVII). El mismo resultado se obtuvo al dividir la muestra según el sexo. No hubo correlación con el IMC o el PASI

Tabla XVII: Valores medios de resistina en los pacientes y los controles.

	Controles (C)	Pacientes antes de tratamiento (Pa)	Pacientes después del tratamiento (Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pa)	Valor de P significativo (Pa vs. Pd)
Resistina	3,07±0,96	3,34±1,45	3,43±1,51		

6.18.6. RBP-4 (Proteína ligadora de retinoides – 4)

La RBP-4 fue significativamente más alta en los pacientes respecto a los controles ($p=0,000$), y a pesar de disminuir con el tratamiento, dicho decremento no fue estadísticamente significativo (Tabla XVIII). Estos resultados no variaron significativamente al separar a la muestra según el sexo (los varones mostraron valores medios más altos, pero no estadísticamente significativos) o la presencia de síndrome metabólico.

Tabla XVIII: Valores medios de RBP-4 (proteína ligadora de retinoides-4) en los pacientes y los controles

	Controles (C)	Pacientes antes de tratamiento (Pa)	Pacientes después del tratamiento (Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pa)	Valor de P significativo (Pa vs. Pd)
RBP-4	10763,52±2440,74	15660,86±7769,53	13991,78±4942,92	* $p=0,000$	
Varones		16303±8703,11			
Mujeres		14242±4612,55			

En el modelo multivariante (regresión lineal) para RBP-4 (Figura 19) se incluyeron PASI, sTNFr1, Il-6, leptina, resistina, Apo-b y ferritina. Los resultados arrojaron una correlación positiva de la concentración basal de RBP-4 con el PASI ($p=0,024$), el sTNFr ($p=0,031$), la Il-6 ($p=0,026$), y la resistina ($p=0,040$). No hubo correlación con el IMC.

En el modelo de regresión logística multivariante, realizado para el conjunto de las variables que fueron significativamente diferentes entre pacientes y controles, e incluyendo en el mismo la RBP4 junto con la lipocalina-2, la apoB y el sTNFr, la odds ratio para padecer la enfermedad fue de 1,03966 para la RBP4 (intervalo de confianza 1,03947-1,03985) por cada cambio de 100 unidades de la variable.

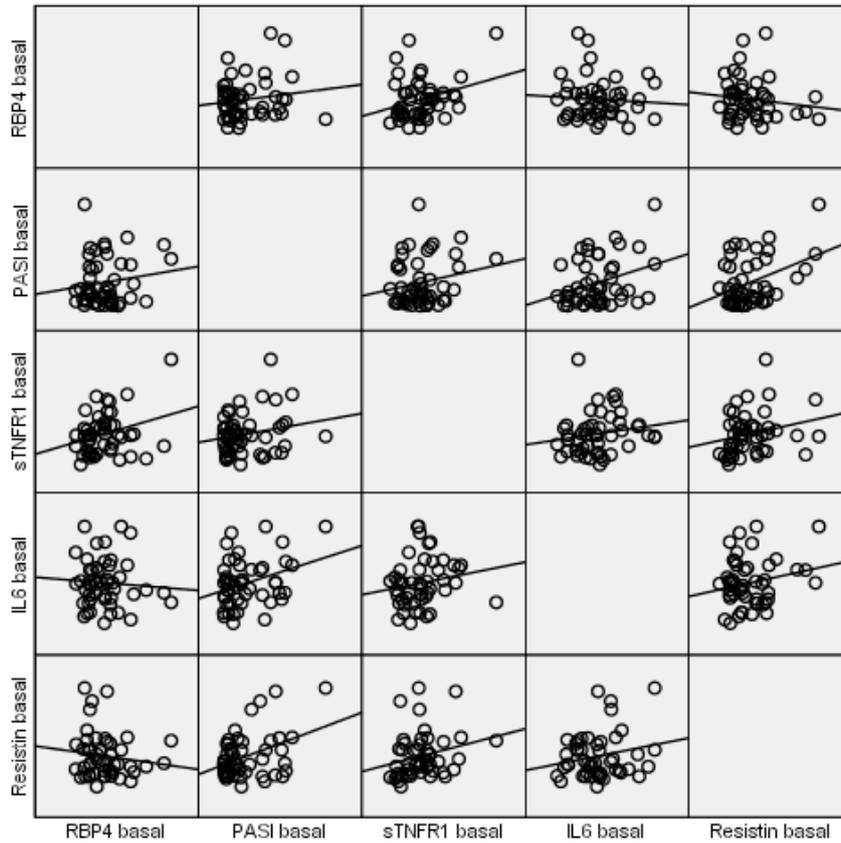


Figura 19: La matriz de gráficos de dispersión muestra las relaciones multivariantes para la RBP-4 (Proteína ligadora de retinoides-4)

6.18.7. Lipocalina-2

Se constataron diferencias significativas entre la concentración de lipocalina-2 en los pacientes y los controles, siendo superior en los pacientes. El tratamiento no provocó un descenso significativo ($p=0,27$). Al acabar el tratamiento, los pacientes continuaron presentando una concentración de lipocalina-2 más alta que los controles (Tabla XIX).

Al dividir la muestra por sexos o por grado de sobrepeso, no se produjeron variaciones en las diferencias mencionadas.

No hubo diferencias en este parámetro al dividir la muestra entre pacientes con o sin criterios de síndrome metabólico.

Tabla XIX: Concentraciones medias de lipocalina-2 en los pacientes y los controles

	Controles (C)	Pacientes antes de tratamiento (Pa)	Pacientes después del tratamiento (Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pa)	Valor de P significativo (Pa vs. Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pd)
Lipocalina-2	40,40±14,32	50,34±14,42	47,76±14,47	*P=0,001		*P=0,03

El modelo multivariante (regresión lineal) incluyó como variable dependiente la lipocalina basal, y como variables predictivas el porcentaje de masa grasa, el PASI y la RBP4, mostrando correlaciones significativas para las tres (p multivariantes 0,012, 0,023, y 0,038 respectivamente). El mismo modelo aplicado en los controles no mostró correlaciones significativas entre la lipocalina, la RBP4 y el porcentaje de masa grasa (Figura 20).

En el modelo de regresión logística multivariante, realizado para el conjunto de las variables que fueron significativamente diferentes entre pacientes y controles, e incluyendo en el mismo la lipocalina-2 junto con la RBP4, la apoB y el sTNFr1, la odds ratio para padecer la enfermedad fue de 1,682 para la lipocalina-2 (intervalo de confianza 1,62-1,74) por cada cambio de 10 unidades de la variable.

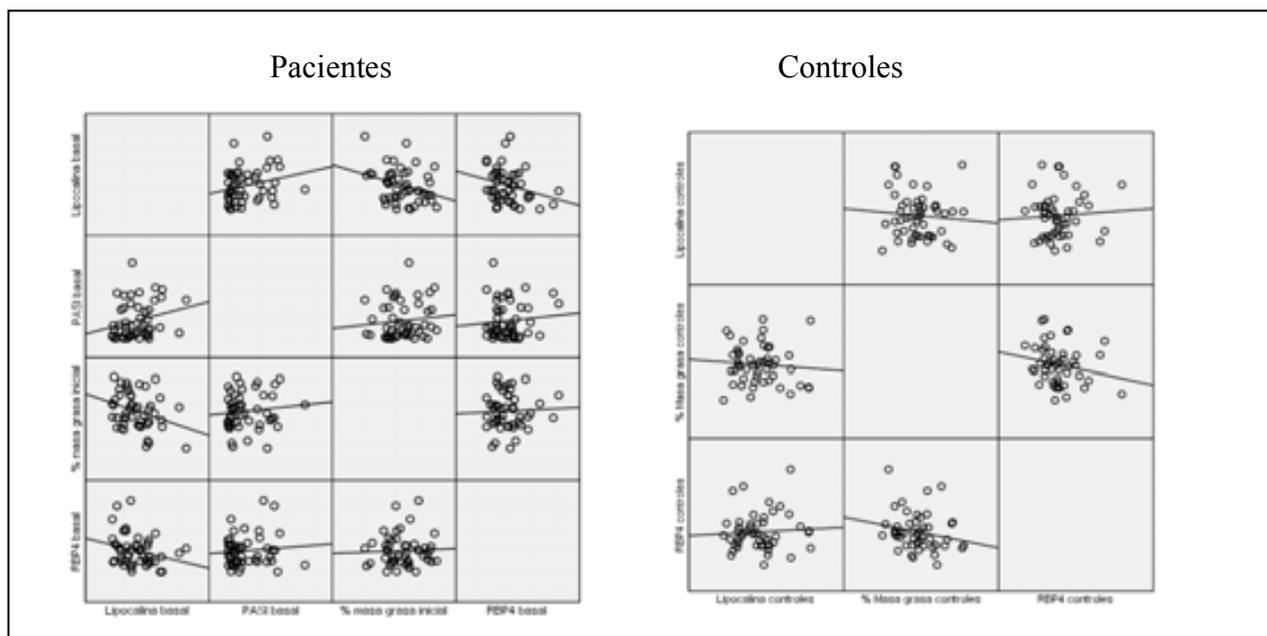


Figura 20: Los gráficos de dispersión muestran las relaciones entre la lipocalina-2 y otras variables, que son significativas en los pacientes pero no en los controles

6.18.8. Interleuquina-17 (IL-17)

La IL-17 resultó ser indetectable en la mayoría de los pacientes y controles, y los datos fueron excluidos del análisis. El kit recomendaba una dilución 1:2, y aun realizando la determinación si diluir, las muestras los resultados obtenidos estaban por debajo del último estándar.

6.18.9. Interleuquina-6 (IL-6)

La IL-6 no fue diferente en pacientes y controles, pero disminuyó de forma significativa ($p=0,027$) tras el tratamiento con fototerapia (Tabla XX).

Hubo buena correlación de la IL-6 basal con la hs-PCR basal ($p=0,009$) (Figura 21) pero no con el resto de las variables incluidas en el modelo de regresión lineal multivariante (PASI, ferritina, RBP4).

Tabla XX: Valores medios de IL-6 en los pacientes y los controles

	Controles (C)	Pacientes antes de tratamiento (Pa)	Pacientes después del tratamiento (Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pa)	Valor de P significativo (Pa vs. Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pd)
IL-6	1,18±1,34	1,06±0,55	0,88±0,52		* $p=0,027$	* $P=0,03$

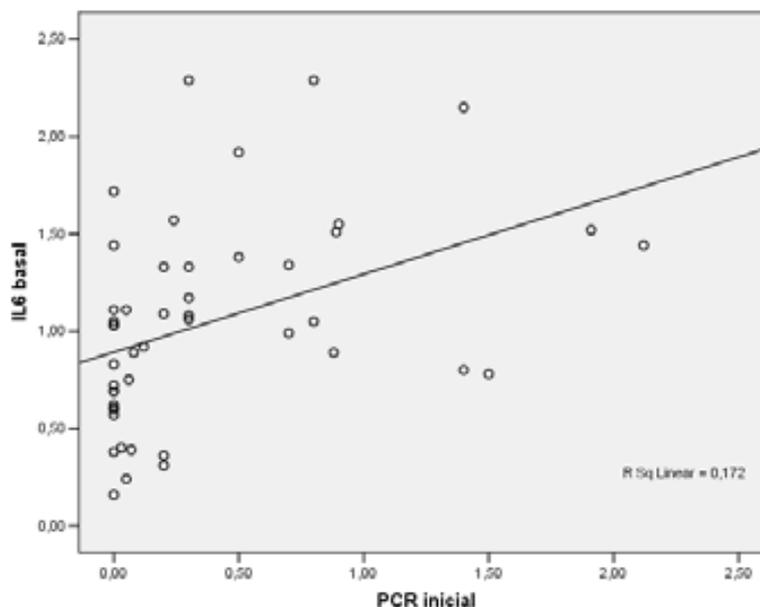


Figura 21: Correlación entre la IL-6 basal y la hs-PCR basal en los pacientes

Puesto que la IL-6 fue la única de las adipocitoquinas estudiadas que disminuyó significativamente con el tratamiento, quisimos estudiar posibles correlaciones con las otras variables que el tratamiento había modificado: calcidiol, B6, ferritina, PCR, PTH, y B12. Incluimos todas ellas en un modelo multivariante, al que añadimos la dosis acumulada de UVB de banda estrecha y la mejoría en el PASI. La única variable que mostró correlación significativa fue la disminución de la ferritina, con una p multivariante de 0,005.

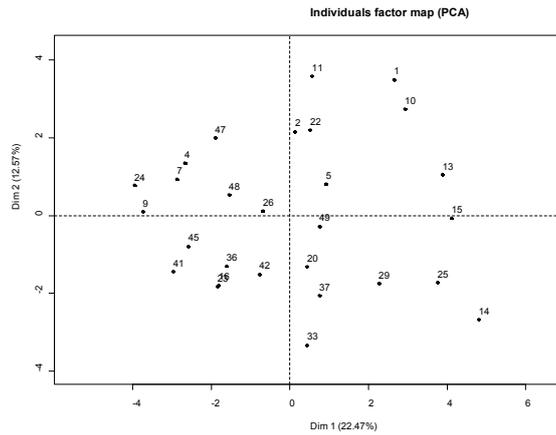
Tabla XXI: Resumen de los principales resultados obtenidos del análisis de adipocitoquinas en los pacientes y los controles

	Controles (C)	Pacientes antes de tratamiento (Pa)	Pacientes después del tratamiento (Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pa)	Valor de P significativo (Pa vs. Pd)	Valor de P significativo (C vs. Pd)
Omentina	403,41±134,24	360,59±117,68	385,42±124,48			
A-FABP	21,64±23,42	20,46±12,15	20,11±10,42			
Leptina	11,02±6,79	13,95±10,06	12,06±9,35	*p=0,032		
Resistina	3,19±1,07	3,40±1,16	3,53±0,8			
RBP4	10763,52 ±2440,74	15660,86 ±7769,53	13991,78 ±4942,92	*p=0,000		
Lipocalina-2	40,40±14,32	50,34±14,42	47,76±14,47	*P=0,001		*P=0,03
r-TNF-alfa	1182,40±309,2	1410,42±370,5	1438,74±422,2	*P=0,007		*p=0,005
IL-17	Indetectable	Indetectable	Indetectable			
IL-6	1,18±1,34	1,06±0,55	0,88±0,52		*p=0,027	*P=0,03

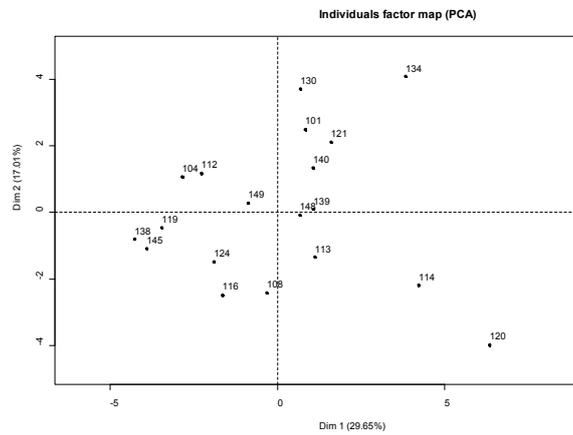
6.19. Análisis de componentes principales

El análisis de componentes principales tuvo como objetivo agrupar las variables del estudio en componentes que explicaran un efecto común. Para ello tuvimos que identificar dichos componentes y averiguar qué información de la muestra contenía cada uno. Los cálculos exploratorios arrojaron como resultado que todas las variables contenían información, recogiendo cada una de ellas una parte de la variabilidad. Del conjunto inicial de 29 variables continuas, teníamos que tomar por lo menos 10 componentes para explicar el 80 % de la variabilidad global. En los gráficos de componentes (Figura 22) podemos observar que era difícil agrupar las variables, ya que tanto en los controles como en los pacientes en situación basal o después del tratamiento se distribuían de forma uniforme en el plano bidimensional.

Pacientes antes del tratamiento



Controles



Pacientes después del tratamiento

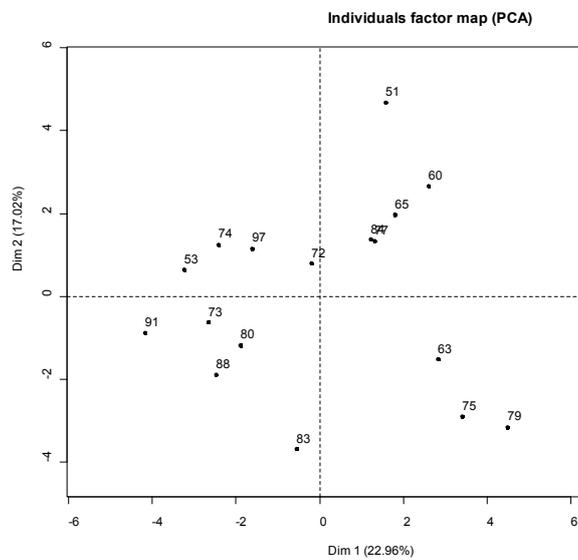


Figura 22: Gráficos bidimensionales para los componentes principales en pacientes, controles y pacientes después del tratamiento

Sin embargo, fue posible extraer ciertas conclusiones de los mapas factoriales o nubes de variables activas. Al separar la muestra en los tres grupos, pudimos agrupar las variables en grupos que estaban explicando un efecto común, y observar cómo variaba dicha distribución entre los mismos (Figura 23).

La interpretación del análisis de componentes principales (Figura 24) incluyó en primer lugar la presencia de un componente que agrupó las variables indicadoras de aterogénesis, inflamación y resistencia insulínica (en rojo en el gráfico). Este componente, que aparecía separado en tres vectores con una contribución propia, se agrupaba en los pacientes en un vector más cohesionado indicando una combinación de aterogénesis, resistencia insulínica (RI) e inflamación, sin modificarse ostensiblemente tras el tratamiento. Se trataba de un componente que denominamos “promotor” de síndrome metabólico.

En segundo lugar, los controles sin psoriasis mostraban un componente en el que se incluían variables con una acción tradicionalmente considerada protectora contra el síndrome metabólico (B6, B12, calcidiol, ácido fólico, y colesterol-HDL) y que denominamos componente “protector” (señalado en color verde en el gráfico). Este componente no podía identificarse en los pacientes ni antes ni después del tratamiento, quedando las variables que lo componían englobadas en el componente “promotor”.

En tercer lugar, hubo tres parámetros que cambiaron su posición dentro de los componentes en cada grupo. La lipocalina-2 (en azul) estaba situada dentro del componente “promotor” en los controles, pero en los pacientes con psoriasis se oponía al mismo, situación que variaba poco tras el tratamiento. La omentina (en amarillo) se situaba en oposición relativa al componente “promotor” en los controles, pero dentro del mismo en los pacientes tanto antes como después del tratamiento. La resistina (color marrón claro) estaba dentro del componente “promotor” en los controles, para separarse de él en los pacientes antes y después del tratamiento. En menor grado, la RBP4, cercana al componente protector en los controles, se situaba en el plano del componente “promotor” en los pacientes.

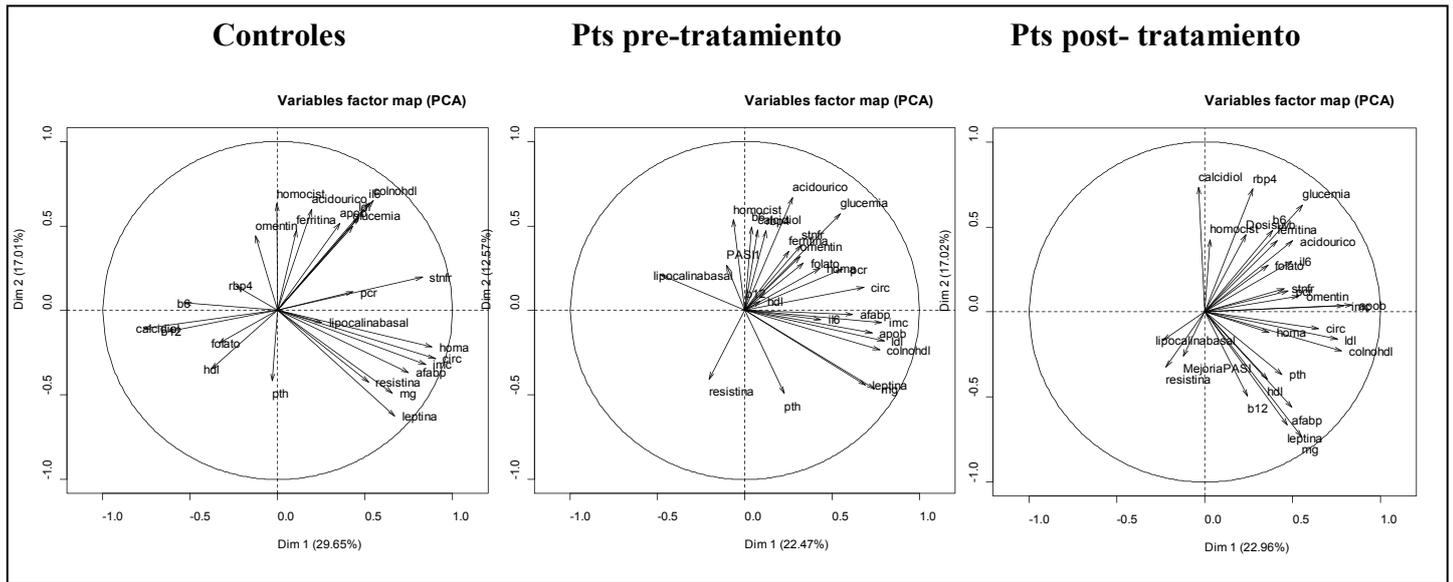


Figura 23: Mapas factoriales del análisis de componentes principales (PCA) para los controles, y los pacientes (Pts) antes y después del tratamiento

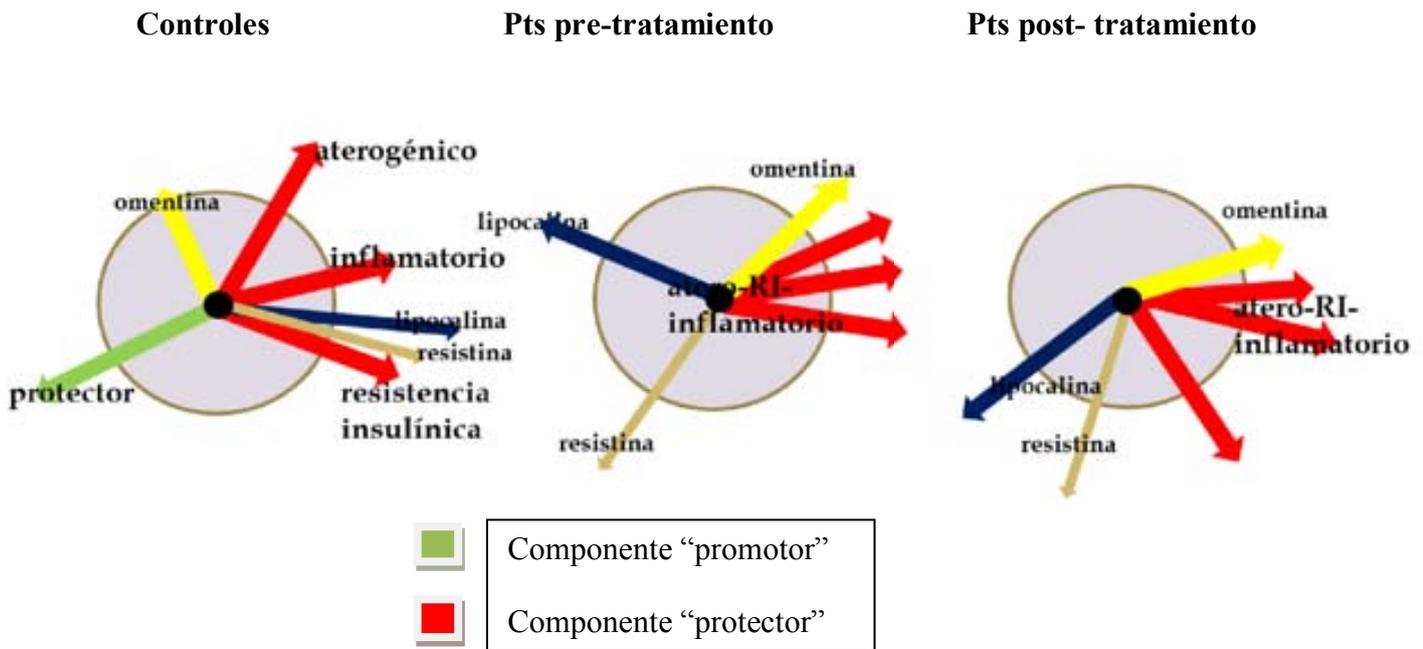


Figura 24: Interpretación de los gráficos factoriales o nubes de variables activas del análisis de componentes principales para los controles, los pacientes antes del tratamiento y después del tratamiento. RI: resistencia insulínica; Pts: pacientes.

7. DISCUSIÓN

7. Discusión

Los trabajos desarrollados y publicados en los últimos 5 años permiten sugerir que la psoriasis es un factor de riesgo cardiovascular relevante e independiente. Desde un punto de vista patogénico la psoriasis acarrearía una inflamación crónica sistémica, y algunos de sus elementos estarían presentes incluso en las fases de control clínico de la enfermedad. Dicha inflamación puede desencadenar resistencia insulínica a través de citoquinas y adipoquinas. Esta resistencia insulínica provoca disfunción endotelial, y finalmente predispone al endotelio a la aterosclerosis. Sin embargo, no todos los trabajos arrojan datos coincidentes. Muchos estudios incluyen diseños transversales y de casos y controles poco adecuados para establecer causalidad. Disponemos asimismo de estudios de cohortes con resultados diversos. Los realizados sobre la *General Practice Research Database* (GPRD) confirmaron el riesgo de enfermedad cardiovascular¹⁴². Un estudio basado en registros nacionales en Dinamarca también lo hizo¹⁴³. El trabajo de Wakee et al²⁵ no consiguió demostrar asociación independiente. El de Li et al¹⁴⁴, tomando como fuente el *Nurses' Health Study II* (NHS-II), sí consiguió demostrar asociación independiente entre psoriasis y enfermedad cardiovascular en mujeres, pero sobre todo en las pacientes con artritis psoriásica y mayor evolución de la enfermedad cutánea. Parece evidente que los pacientes con artritis sufrirían una carga inflamatoria mayor, capaz de activar los fenómenos de disfunción endotelial y resistencia insulínica. Asimismo, los pacientes tratados durante largo tiempo pueden sumar factores de riesgo relacionados con la medicación antipsoriática.

A partir de estas observaciones, quisimos comprobar si en nuestro medio, con pacientes tomados de la clínica diaria, podría haber ciertas características antropométricas y metabólicas que diferenciaran a los pacientes con psoriasis de los controles sin la enfermedad, y si éstas podrían cambiar tras el tratamiento. Muchos trabajos publicados sobre este tema incluyen a pacientes con psoriasis grave y un conjunto apreciable de comorbilidades, hábitos tóxicos, obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular. A nosotros nos pareció interesante estudiar a los pacientes tratados con fototerapia, una modalidad terapéutica reservada para psoriasis moderada y grave, pero en la que habitualmente son incluidos individuos con una comorbilidad menor que en la terapia sistémica tradicional o biológica. Para empezar, la artropatía psoriásica fue un criterio de exclusión en nuestro trabajo. Resulta lógico que al incluir pacientes en tratamiento con fototerapia se descarte a los que padecen artritis, ya que la fototerapia no es un tratamiento eficaz para el control de la clínica articular. En los criterios de exclusión se consideró una lista de enfermedades inflamatorias crónicas que podrían dificultar la interpretación de los resultados, ya

que pretendimos en lo posible que la psoriasis fuera la fuente predominante de inflamación en los pacientes estudiados. Sin embargo, no excluimos a individuos con diabetes, dislipemia, o hipertensión, con el fin de contar con una población cercana a la vida real y poder calcular la prevalencia de síndrome metabólico en los pacientes y los controles.

En nuestra muestra los pacientes con psoriasis presentaron un índice de masa corporal medio elevado (27,5) traduciendo un exceso ponderal, pero no una obesidad franca. Nuestro primer resultado relevante es que, en igualdad de índice de masa corporal, edad, sexo y hábito tabáquico con los controles, los pacientes presentaron una mayor incidencia de síndrome metabólico que éstos, y cabe atribuirlo a la presencia de la psoriasis.

Obtuvimos un segundo resultado muy relevante en el análisis de las diferencias antropométricas: en igualdad de índice de masa corporal, detectamos mediante la técnica de bioimpedancia eléctrica una diferencia en el porcentaje de masa grasa entre los pacientes y los controles, que cabe atribuir a la grasa abdominal, puesto que un mayor porcentaje de grasa se correlacionó con un mayor perímetro de la cintura. Estos resultados están de acuerdo con las teorías patogénicas actuales, ya que el patrón de obesidad abdominal está asociado con la producción de mediadores inflamatorios ligados al desarrollo de psoriasis grave, de resistencia insulínica y de aterogénesis^{8, 41, 42}. Además, la falta de correlación de la leptina, la lipocalina-2 o la AFABP con el IMC y su correlación positiva con el porcentaje de masa grasa indican que es la distribución grasa en la cintura abdominal y no la masa corporal la responsable de la génesis de las alteraciones que conducen al síndrome metabólico. No podemos saber, dado el diseño de este estudio, si la presencia de psoriasis determina este tipo de distribución grasa (por ejemplo, a través de un ligamiento genético), o si los pacientes desarrollan obesidad abdominal como resultado de sus hábitos nutricionales o de estilo de vida.

El análisis de los diferentes marcadores de resistencia insulínica, como el HOMA-IR, el QUICK-I o la hemoglobina glicosilada, no consiguió demostrar diferencias entre los pacientes y los controles, ni variaciones tras el tratamiento en los pacientes. Tampoco hubo diferencias al separar los sujetos con diabetes previamente diagnosticada y tratada de los no diabéticos. Los pacientes que cumplían criterios de síndrome metabólico presentaron un HOMA-IR más elevado y la correlación del índice con el IMC fue buena. No existe un acuerdo sobre el punto de corte en estos índices por encima del cual se considera que un paciente tiene resistencia insulínica^{87, 88}. Por ello, no podemos definir claramente si nuestros pacientes la presentan. Lo que es cierto es que, en este perfil de pacientes, no hay diferencias con los controles, y no hay una variación significativa tras el tratamiento. Nuestra explicación para justificar estos resultados pasa por

atribuirlos al perfil de nuestros pacientes, que presentan una carga inflamatoria sistémica más baja que otros pacientes con psoriasis (debido a haber descartado en ellos la artritis psoriásica y otros procesos inflamatorios crónicos) y un índice de masa corporal indicativo de sobrepeso pero no de obesidad. Además, un 4 % de los pacientes estaban siendo ya tratados por su diabetes con fármacos secretagogos, y en esta circunstancia la determinación de la resistencia insulínica arroja resultados no fiables.

Algunos marcadores pro-aterogénicos clásicos, como el colesterol LDL, el colesterol no HDL, y la Apo-B, fueron significativamente más altos en los pacientes con psoriasis, tal y como ha sido publicado previamente⁷⁹. La concentración plasmática de colesterol HDL fue más baja sólo en las pacientes de sexo femenino. La Apo-B mostró una buena correlación con los niveles de LDL, tal y como cabría esperar, ya que es la apolipoproteína principal del colesterol de baja densidad. La apo-B está asociada con la cardiopatía isquémica, y es un mejor predictor de la misma que el colesterol-LDL¹⁴⁶.

La fototerapia no provocó cambios significativos en los parámetros de dislipemia y aterogénesis. El ligero descenso de la Apo-B, que no fue estadísticamente significativo, indica que podría existir un efecto antiinflamatorio y antiaterogénico asociado al tratamiento, pero insuficiente. Es probable que el efecto de la fototerapia sobre el metabolismo lipídico y glucémico sea limitado, debido a que la duración del tratamiento es muy corta (unas nueve semanas de media), y no el tiempo suficiente como para permitir detectar una mejoría franca del perfil de lípidos y resistencia insulínica, parámetros que necesitan una mejoría sostenida en el tiempo para mostrar cambios detectables. En el estudio de Osmanovic et al sobre climatoterapia de pacientes con psoriasis en Gran Canaria¹⁴⁰, los pacientes mejoraron significativamente en varios parámetros de dislipemia y resistencia insulínica a las tres semanas, pero estos cambios podrían ser atribuidos a cambios dietéticos y de estilo de vida asociados a la estancia en un lugar de vacaciones, y no sólo al efecto de la helioterapia.

La vitamina D (calcidiol) fue insuficiente en la mayoría de los pacientes y los controles, aunque los pacientes presentaron valores algo más altos. Estos niveles basales no dependieron del fototipo, la edad, el patrón de exposición solar, o el mes de inclusión. No tenemos una explicación convincente para este hallazgo, que además está en contradicción con algunos de los estudios previos, como el reciente trabajo de Gisondi et al¹¹⁹. Este estudio abarcó 145 pacientes con psoriasis, 141 controles sanos, y 112 pacientes con artritis reumatoide (que actuaron como

controles positivos, ya que son una población en la que se ha descrito déficit significativo de vitamina D con anterioridad). Los resultados arrojaron un 57,8 % de déficit de vitamina D en los pacientes con psoriasis, frente a un 37,5 % en pacientes con artritis reumatoide y 29,7 % en controles sanos. En invierno, la deficiencia de vitamina D llegó al 80 % de los pacientes. El área geográfica de este estudio (Verona y L'Aquila, Italia) no difiere esencialmente en latitud y climatología del área donde se ha desarrollado este trabajo (Sabadell y alrededores, España). El IMC medio tampoco es diferente del de nuestros pacientes (26,6), aunque sí tuvieron una edad media superior (51,9) a los nuestros (46,06), y un 40 % tuvieron artropatía psoriásica. Es probable que la diferencia de resultados haya que buscarla en estos dos últimos hechos. Una población de edad ligeramente mayor, la mitad de la misma con artropatía, puede tener más predisposición al déficit de vitamina D.

Lesiak et al¹⁴⁷, de Lodz (Polonia) encuentran diferencias estacionales muy evidentes en los niveles de vitamina D, que influyen de forma clara la respuesta a la fototerapia, pero estas profundas diferencias estacionales habría que buscarlas en una climatología muy diferente de la mediterránea.

Como vemos, las referencias sobre el estado de vitamina D en los pacientes con psoriasis ofrecen resultados muy variados y contradictorios, y muchas de las teorías que ligan a la vitamina D con la patogenia de la enfermedad parten de supuestos teóricos, como que inhibe la producción de IL-2 e IL-6¹⁴⁸, y en su mayor parte extrapolan los efectos de los análogos tópicos empleados en el tratamiento. Al mismo tiempo, la atractiva teoría que liga el déficit de vitamina D con la elevada prevalencia de síndrome metabólico en el mundo industrializado¹⁰⁶ debería ser confirmada con estudios de cohortes con un dilatado periodo de observación y puntos finales drásticos como la incidencia de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Lo mismo es aplicable a las múltiples situaciones patológicas que se han intentado relacionar con el déficit de vitamina D.

De cualquier manera, los resultados de este trabajo permiten concluir que el déficit de vitamina D es frecuente en nuestro medio, con independencia de las posibles patologías asociadas. La recogida de hábitos de exposición solar en nuestros pacientes puso de manifiesto una exposición al sol ambiental baja en la mayoría de ellos, menor de una hora al día. Los sujetos se exponían al sol como consecuencia de su ocupación laboral, y la inmensa mayoría de nuestros pacientes pertenecen a un medio urbano, en el que la actividad laboral se realiza en un medio aislado de la luz solar directa, y una quinta parte de ellos era jubilados. En los ambientes laborales de este entorno, al igual que en las viviendas, las personas pasan la mayor parte de las horas del día en un entorno artificial donde las radiaciones visible e infrarroja, creadas artificialmente, sustituyen

al ultravioleta de la luz solar. Las actividades recreacionales al sol llevadas a cabo en el fin de semana no parecen ser suficientes para mantener los niveles de vitamina D en el rango de la normalidad. Al estratificar los resultados de vitamina D según los meses del año en los que se realizó la extracción de la muestra de sangre para las determinaciones, no se observaron diferencias entre los meses de primavera, otoño o invierno. El aporte de vitamina D en la dieta también parece ser insuficiente para asegurar los niveles considerados normales.

La concentración sérica de calcidiol alcanzó una cifra media óptima, mayor de 30 ng/ml, tras la fototerapia. Este hallazgo apoya estudios previos que afirman que la UVB de banda estrecha (311 nm) es eficaz para producir síntesis cutánea de vitamina D^{135, 136}. Aunque clásicamente la longitud de onda óptima se considera alrededor de 297 nm, datos recientes publicados por Norwal et al¹³⁴ advierten sobre la necesidad de recalcularla. Más allá de cuál es esta longitud de onda, es evidente que las lámparas TL01 no emiten una luz monocromática de 311 nm, sino una campana de longitudes de onda ciertamente estrecha, pero que incluye otras zonas del espectro UVB.

En nuestra serie el aumento de calcidiol no se correlacionó con la mejoría del PASI al completar la fototerapia. Este hallazgo, junto con el hecho de que los pacientes mostraran niveles superiores a los de los controles, no apoya la implicación de la vitamina D circulante en la patogénesis de la psoriasis, y tampoco que el efecto terapéutico de la fototerapia UVB venga mediado por la síntesis inducida de vitamina D, una afirmación que se arrastra en la literatura dermatológica desde hace décadas, pero que no ha podido demostrarse en firme. De cualquier manera, debemos tener en cuenta que estamos midiendo niveles circulantes de vitamina D, y no su acción limitada a la piel.

La mejoría del PASI con el tratamiento administrado mostró una correlación con la dosis acumulada final de UVB, pero no con el número de tratamientos. Este dato ha sido publicado previamente¹³², e indica que los pacientes no respondedores a las 10-15 sesiones no consiguen un mayor beneficio terapéutico con sesiones adicionales.

La PCR (tanto su determinación estándar como la de alta sensibilidad) no fue diferente en los controles y los pacientes, aunque en los pacientes mostró una correlación positiva con el PASI, y disminuyó tras la fototerapia. Contamos con trabajos previos^{9, 10} que ya han demostrado la correlación entre gravedad de la psoriasis y la PCR. Creemos que el no haber encontrado diferencias significativas en la PCR entre los pacientes y los controles refleja que nuestros pacientes presentaron una carga inflamatoria menor, teniendo en cuenta que no presentaban

artritis psoriásica como en la mayoría de los trabajos publicados previamente, y que sólo presentaron sobrepeso, y no obesidad franca. Hubo correlación entre la PCR basal y la Il-6 basal, dos parámetros que miden la inflamación sistémica. Es importante reseñar la correlación existente entre la PCR y la apo-B, que parece indicar uno de los múltiples puntos de unión entre la inflamación y la aterogénesis en nuestro estudio.

Al estudiar las variables relacionadas con la disminución de la PCR tras el tratamiento con fototerapia, vimos que dicha disminución cursa en paralelo con la de Il-6 y ferritina, dos parámetros de inflamación que mejoran tras el tratamiento. Sin embargo, la disminución de la PCR no dependió de la dosis acumulada de UVB ni del aumento de la vitamina D. Este resultado parece indicar que la disminución de la carga inflamatoria asociada con el tratamiento con UVB de banda estrecha no depende de efectos intrínsecos de dicho tratamiento, sino sólo de la mejoría conseguida en la psoriasis cutánea y la repercusión de la misma en términos de mejoría de la inflamación sistémica. Serían necesarios estudios que compararan el efecto de diferentes tratamientos (tópicos, fototerapia y sistémicos) sobre la inflamación sistémica en la psoriasis para intentar determinar si las características y la manera de acción de cada tratamiento modifican la inflamación sistémica en los pacientes de forma distinta. Asimismo, podría estudiarse en el futuro el efecto de la fototerapia sobre personas sin psoriasis, para dilucidar si estas acciones antiinflamatorias observadas dependen de la mejoría de la enfermedad cutánea o son efectos asociados a otras acciones de la radiación ultravioleta¹⁴⁹.

La ferritina sérica, otro marcador de inflamación, disminuyó tras el tratamiento, en correlación con la dosis total acumulada de UVB, por lo que este efecto parece más asociado a la modalidad terapéutica que a la mejoría de la psoriasis en sí. Sin embargo no hubo correlación con el aumento de calcidiol, por lo que el mecanismo por el que disminuye la ferritina no parece depender del estímulo en la síntesis de vitamina D. Se ha descrito previamente una implicación patogénica del hierro libre reactivo en la psoriasis, contribuyendo a la generación de radicales libres y al proceso inflamatorio propio de la enfermedad¹⁵⁰. Nuestros datos apoyarían esta hipótesis, así como de la existencia de un efecto asociado con la fototerapia con UVB de banda estrecha que modifica de forma significativa esta vía inflamatoria, y que sería independiente de su efecto sobre la síntesis de la vitamina D.

La PTH disminuyó con el tratamiento, en correlación con el aumento de vitamina D y la disminución de la PCR. No hubo variaciones significativas en el calcio y el fosfato séricos. En dos pacientes de nuestra serie se detectó un hiperparatiroidismo que fue atribuido a los bajos

niveles de vitamina D. La alteración se corrigió tras el aumento de vitamina D con la fototerapia, y fueron remitidos al Servicio de Endocrinología para control posterior y suplementación oral de la vitamina.

Se ha descrito previamente un aumento de la homocisteína en los pacientes con psoriasis⁹⁵. La vía metabólica de la homocisteína está basada en la metilación de la metionina por un enzima que requiere como cofactores a las vitaminas B6, B12 y ácido fólico. No pudimos demostrar diferencias en la homocisteinemia ni en la B6, B12 o el folato entre pacientes y controles. Tras el tratamiento la homocisteína no se modificó, la B6 aumentó y la B12 disminuyó, pero el folato no mostró variaciones significativas. La homocisteína basal sólo mostró una correlación significativa con el ácido fólico basal. La literatura también recoge publicaciones en la misma línea. Cakmak et al¹⁵¹ tampoco encontraron diferencias en homocisteína entre sus pacientes con psoriasis y los controles. En cambio, Malerba et al¹⁵² sí hallaron diferencias, pero en su estudio (de diseño similar al nuestro, con pacientes con psoriasis y controles emparejados por edad, sexo e IMC) excluyó a los sujetos con diabetes, cardiopatía isquémica, tabaquismo, a los que estaban en tratamiento con una larga lista de fármacos que pueden alterar los niveles de homocisteína, y se les sometió a diferentes limitaciones dietéticas y de hábitos tóxicos antes de la determinación. Parece evidente que el encontrar diferencias en la homocisteinemia se ve dificultado por la variedad de factores metabólicos y dietéticos que pueden alterar sus niveles. En nuestro estudio, que contó con criterios de exclusión pero que quiso reflejar una población tomada de la clínica diaria, dichas diferencias no pudieron constatarse. Algunos trabajos previos^{151, 153} han encontrado niveles bajos de ácido fólico en los pacientes con psoriasis, y han intentado relacionarlos con un consumo de la vitamina debido al aumento de la cinética epidérmica, o a una malabsorción intestinal favorecida por el proceso inflamatorio. Otros trabajos han afirmado que la radiación ultravioleta es capaz de degradar el ácido fólico⁹⁶, y estos resultados contraindicarían de forma relativa la fototerapia en el embarazo según algunos autores. Sin embargo, publicaciones recientes¹⁵⁴ niegan un efecto significativo de la fototerapia con UVB de banda estrecha sobre el ácido fólico sérico o intraeritrocitario. Parece lógico apoyar estos últimos resultados, ya que la radiación ultravioleta B tiene una capacidad muy limitada de penetración en los vasos dérmicos.

Al analizar los resultados de las adipocitoquinas en nuestro estudio, encontramos resultados muy heterogéneos. La omentina, una adipoquina estudiada aún de forma muy incipiente en la obesidad y las enfermedades inflamatorias¹⁵⁵, no fue diferente en los pacientes y los controles, y no varió con el tratamiento. Sin embargo, el análisis de componentes principales situó la

omentina fuera del componente promotor del síndrome metabólico en los controles sin psoriasis, y dentro de dicho componente en los pacientes. Parece evidente que esta adipoquina jugaría un papel ligado al desarrollo del síndrome metabólico en relación con la psoriasis. Como no existen datos publicados sobre una posible relación entre la omentina y la psoriasis, esperamos que nuestros resultados constituyan un punto de partida para continuar con el estudio de este mediador.

La concentración sérica de leptina fue significativamente mayor en los pacientes frente a los controles, y no varió tras el tratamiento. Sin embargo, las diferencias mostraron matices al dividir la muestra en subgrupos. La diferencia en la leptina fue más marcada en las mujeres que en los hombres, tal como está descrito^{47, 48, 49}. No pudimos comprobar una correlación de la leptina con el PASI, tal y como se ha publicado, muy probablemente porque la muestra comprende pacientes con sobrepeso, y no con una obesidad franca. La leptina sérica sólo mostró correlación con el porcentaje de masa grasa, las fracciones aterogénicas del colesterol, y con la A-FABP, pero no con parámetros de inflamación como la PCR. Estos resultados sugieren que la leptina constituiría un mediador más aterogénico que inflamatorio, al menos en este perfil de pacientes con psoriasis y un sobrepeso moderado, ausencia de artritis, y tributarios de tratamiento con fototerapia.

Al dividir la muestra según la presencia o ausencia de síndrome metabólico, constatamos que sólo los pacientes con criterios de SM experimentaban un descenso significativo de la leptina tras la fototerapia. Podemos intuir que el efecto anti-leptina que puede conseguir el tratamiento de la psoriasis sólo es evidente en los pacientes con una afectación metabólica franca, pero no en aquellos en un estadio metabólico previo que no se acompaña de criterios de SM.

En cuanto a la resistina, una adipoquina ampliamente estudiada en la psoriasis y el síndrome metabólico^{48, 49, 50, 56, 57}, no pudimos constatar diferencias entre los pacientes y los controles, ni variaciones en los pacientes tras el tratamiento con fototerapia. Podemos concluir que en nuestro perfil de pacientes la psoriasis no llega a afectar esta vía metabólica. Sin embargo, el análisis de componentes principales sitúa a la resistina dentro del componente de variables pro-síndrome metabólico en los controles, y fuera del mismo en los pacientes, donde podría pasar a desempeñar una acción protectora.

Al estudiar la RBP-4 constatamos una marcada diferencia, estadísticamente significativa, entre los pacientes y los controles. La RBP-4 elevada en los pacientes no disminuyó con el

tratamiento, pero mostró una correlación con el PASI, y otros mediadores como el TNF, la interleuquina-6, y la resistina. El análisis de regresión logística otorgó a la RBP4 un papel predictivo de padecer psoriasis, que fue estadísticamente significativo, aunque con una odds ratio débil.

La lipocalina-2 fue también significativamente más alta en los pacientes, y no bajó tras la fototerapia. Mostró buena correlación con el porcentaje de masa grasa, la RBP4 y el PASI. La proteína ligadora de adipocitos-ácidos grasos (A-FABP) no fue diferente en los pacientes y los controles, ni varió con el tratamiento. Su valor basal mostró correlación con la edad, el sexo, la leptina basal, y el colesterol no HDL basal. La regresión logística atribuyó a la lipocalina un poder predictivo de padecer la enfermedad con una odds ratio de 1,68 para cada cambio de 10 unidades de la variable.

Estos resultados relacionan a la RBP4 y la lipocalina-2 con los componentes del síndrome metabólico y también con la gravedad de la psoriasis. Fueron las dos únicas variables del estudio que resultaron predictivas para la enfermedad, aunque la odds ratio fue más consistente para la lipocalina-2 que para la RBP4.

Lipocalina-2 y RBP4 no varían tras la mejoría del PASI asociada con el tratamiento, y no parece que el control de la enfermedad cutánea influya en su expresión. Además, el ACP evidenció que la lipocalina-2 se sitúa dentro del componente pro-síndrome metabólico en los controles, y opuesto al mismo en los pacientes con psoriasis, de forma análoga a la RBP4. Estos resultados permiten apuntar al aumento de estas lipocalinas en el paciente con psoriasis como un mecanismo protector contra las alteraciones metabólicas que conducen al síndrome metabólico.

Podemos concluir que la vía de las lipocalinas está implicada en los trastornos inflamatorios y metabólicos presentes en la psoriasis. Los estudios realizados hasta la fecha les adjudican una función prominente en la génesis de la resistencia insulínica, especialmente en sus primeras fases latentes o subclínicas¹⁵⁶. En el futuro se podrían ir delineando como posibles marcadores de la evolución hacia el síndrome metabólico, y muy especialmente en el paciente con psoriasis.

En las dos interleuquinas estudiadas, Il-17 e Il-6, pudimos constatar resultados no esperados, pero sí explicables. La Il-17 fue indetectable tanto en los pacientes como en los controles. Aunque numerosas publicaciones constatan un aumento de Il-17 circulante en la psoriasis, otros autores la han encontrado también indetectable¹⁵⁷. Es muy probable que esta disparidad en los resultados venga dada por el empleo de kits de determinación procedentes de distintos fabricantes, o por la falta de estandarización de la técnica. De cualquier manera, sabemos que aunque la vía Th17 está implicada en la patogenia de la psoriasis, una activación de esta vía no

ha de traducirse necesariamente en un aumento sérico de la Il-17, que puede estar hiperexpresada a nivel cutáneo.

En cuanto a la Il-6, nuestros resultados no constatan diferencias entre los pacientes y los controles, pero sí hay diferencias tras el tratamiento con fototerapia, que provoca un descenso significativo en su concentración sérica. Este descenso se correlaciona con el descenso de ferritina, pero no con la dosis acumulada de UVB de banda estrecha. De todas las interleuquinas que funcionan como mediadoras en la psoriasis, la Il-6 ha sido implicada de forma muy especial en la patogénesis de la cardiopatía isquémica¹⁵⁸. Parece evidente que si el tratamiento de la psoriasis mantiene la expresión de Il-6 más baja, incluso por debajo de los controles, los beneficios del tratamiento sobre la activación de un posible mediador de enfermedad cardiovascular son evidentes, aunque deben demostrarse en estudios con un diseño adecuado, un número de pacientes lo suficientemente grande, y un periodo dilatado de seguimiento.

El estudio del TNF-alfa arrojó ciertos resultados esperables. Por una parte, los pacientes presentaron una concentración basal media de receptor soluble del TNF-alfa superior a la de los controles, aunque no hubo una buena correlación con el PASI basal. Los pacientes con síndrome metabólico presentaron una concentración más elevada, tal y como se ha descrito previamente¹⁵⁹. No constatamos un descenso del s-TNFR1 tras el tratamiento con fototerapia, de forma que las diferencias se mantuvieron frente a los controles al final del tratamiento. La vía del TNF-alfa ha sido ampliamente estudiada en la psoriasis, y de forma concreta en pacientes tratados con fototerapia^{160, 161}. Los resultados de estos trabajos indican que no siempre la mejoría de la enfermedad cutánea se acompaña de una disminución en la concentración del receptor soluble del TNF circulante, y que esta disminución parece ser más acusada en pacientes con una psoriasis de larga evolución. Estos resultados indicarían que el trastorno inflamatorio en la psoriasis no podría controlarse completamente con el tratamiento. En uno de los trabajos de Coimbra et al¹³⁹ no se constataron diferencias en el TNF entre los pacientes y los controles, aunque disminuyó con la fototerapia. La disparidad de resultados en la literatura indica de nuevo la dificultad de interpretar los resultados de estudios con un diseño muy heterogéneo, técnicas de laboratorio no estandarizadas, e inclusión en los distintos estudios de pacientes con psoriasis de características muy variadas.

La relación entre la psoriasis y la génesis de resistencia insulínica y síndrome metabólico radica en la conexión entre el proceso inflamatorio de la psoriasis y la activación de las adipoquinas en el tejido adiposo abdominal. Entre ellas, la familia de las lipocalinas podría ser una buena

candidata a explicar los primeros estadios de resistencia insulínica. El último trabajo de Gerdes et al¹⁶² va en esta línea. Sin embargo, estos autores encuentran una RBP4 disminuida en pacientes con psoriasis frente a los controles, y en nuestros resultados hemos encontrado un incremento. Ellos interpretan su resultado como un posible mecanismo autoprotector por el que un estado inflamatorio crónico induce la disminución de mediadores que acarrearían resistencia insulínica a medida que avanza el proceso. Esta explicación viene apoyada por un aumento concomitante de la adiponectina, otra adipoquina con acción “protectora”. Sin embargo, sus pacientes presentan una visfatina elevada, que contribuiría a acelerar la enfermedad cardiovascular. Nosotros hemos encontrado en nuestros pacientes, frente a los controles, una RBP4, una lipocalina-2 y una leptina elevadas, junto con otros parámetros de inflamación y aterogénesis elevados (TNF-alfa, LDL, apo-B). Recientemente, Kamata et al¹⁶³ hallan también un aumento de lipocalina-2 en los pacientes con psoriasis. Podemos especular que algunos de estos mediadores podrían estar sobreexpresados desempeñando una función protectora contra el estado inflamatorio y aterogénico, y no promotora, y el posicionamiento de los mismos en el ACP podría ir en esta línea. Nuestra explicación más plausible para estos resultados tan variados es que la activación de una u otra adipoquina puede depender del estadio en el que se encuentre el paciente, y de su perfil inflamatorio, antropométrico y metabólico. Nuestra muestra cuenta con pacientes con sobrepeso, y una carga inflamatoria baja. Por eso no hay diferencias basales en la PCR, la IL-6 o la ferritina entre los pacientes y los controles. Sin embargo, las diferencias metabólicas existen, y nuestros pacientes presentaron concentraciones más elevadas de apo-B, LDL, leptina, RBP4, lipocalina-2 y TNF-alfa. El PASI mostró correlación con algunas adipoquinas de la familia de las lipocalinas (RBP-4 y lipocalina-2), y el análisis de componentes principales evidenció que estas adipoquinas cambian su posición y muy probablemente su función promotora o protectora del desarrollo de síndrome metabólico según el individuo padezca o no psoriasis.

La fototerapia con UVB de banda estrecha es un buen tratamiento para la psoriasis, pero sus mecanismos de acción y sus efectos sobre la inflamación sistémica no han sido completamente aclarados. En este estudio concluimos que la mejoría de la psoriasis con este tratamiento se acompaña de una disminución de la ferritina, la PCR, la vitamina B12, la IL-6, y la leptina (esta última sólo en un subgrupo de pacientes que ya padecen síndrome metabólico). El aumento de vitamina D (calcidiol) conseguido con la fototerapia UVB de banda estrecha no está correlacionado con la mejoría clínica ni metabólica de la enfermedad. El único parámetro de

inflamación que mejora con el tratamiento y se correlaciona con la dosis acumulada de UVB es la ferritina, un parámetro inespecífico de respuesta inflamatoria de fase aguda.

La interpretación de resultados en un estudio que contiene muchas variables interrelacionadas es compleja, y por eso quisimos complementarla con el análisis de componentes principales. Esta técnica estadística nos ha permitido delinear un componente de variables promotor del síndrome metabólico, contrarrestado por un componente protector que no se refleja en los pacientes con psoriasis, probablemente como resultado de su perfil metabólico alterado por la enfermedad cutánea. Algunas variables estudiadas, como las lipocalinas o la omentina, se comportan de forma diferente en los pacientes y los controles adquiriendo funciones promotoras o protectoras de síndrome metabólico por razones que desconocemos.

Algunos estudios han llegado a concluir que el tratamiento continuo de la psoriasis consigue mejorar los marcadores de riesgo cardiovascular o incluso la incidencia de infarto de miocardio^{164, 165}. Parecen estudios prometedores y bien fundamentados, pero estamos de acuerdo con Nijsten et al^{22, 25} en que sólo podremos elevar a la psoriasis a la categoría de enfermedad sistémica cuando los estudios prospectivos de cohortes que incluyan un gran número de pacientes, abarcando todos los perfiles posibles, lo demuestren. Si la psoriasis es una enfermedad ligada genéticamente con la predisposición al síndrome metabólico, y si esta predisposición no varía ostensiblemente con su tratamiento, es probable que la actuación contra los factores de riesgo de síndrome metabólico tradicionales (tabaquismo, obesidad, sedentarismo, dieta) consiga mejores resultados sobre la incidencia de enfermedad cardiovascular que el control de la psoriasis. Existen varios grupos de trabajo implicados en el estudio de la psoriasis y del síndrome metabólico, y muy probablemente sus resultados publicados en los años venideros aclararán las dudas que hoy todavía albergamos.

8. LIMITACIONES

8. Limitaciones del estudio

En primer lugar, al ser la psoriasis una condición que puede debutar en cualquier momento de la vida, no es descartable que alguno de los controles pueda presentar psoriasis en el futuro y no representar un control válido. Sin embargo, la prevalencia de la enfermedad (un 3 % estimado en la población mundial) y el no haberla presentado en la infancia y la adolescencia (el criterio de inclusión es la edad mayor de 18 años) reduce la posibilidad de que los 50 controles presentaran psoriasis en un futuro a menos del 1 % y por lo tanto representaría un error asumible.

Una segunda limitación que impide generalizar los resultados de nuestro trabajo a todos los pacientes con psoriasis es que, como hemos mencionado, incluye un cierto perfil de pacientes sin artritis ni inflamación sistémica clínicamente objetivable que no corresponde con algunos de los pacientes que tratamos en nuestras consultas. Sin embargo, representa un valor añadido, ya que rara vez los estudios incluyen a los pacientes tratados únicamente con fototerapia, prescindiendo de aquellos que reciben tratamiento sistémico tradicional o biológico.

9. CONCLUSIONES

9. Conclusiones

1. En igualdad de edad, sexo e índice de masa corporal, los pacientes con psoriasis tratados con fototerapia con UVB de banda estrecha presentaron un mayor contenido de grasa corporal frente a los controles sin psoriasis, medido por la técnica de bioimpedancia eléctrica. Este mayor contenido de grasa mostró una correlación positiva con la circunferencia de la cintura.
2. En los pacientes con psoriasis, la incidencia de síndrome metabólico, diagnosticado mediante los criterios de la IDF (International Diabetes Federation), fue significativamente mayor que en los controles.
3. Los pacientes con psoriasis mostraron mayores concentraciones séricas de colesterol LDL, colesterol no HDL, apo-B y leptina, y exhibieron por lo tanto un perfil más aterogénico que los controles sin psoriasis.
4. Tanto en los pacientes antes del tratamiento como en los controles se detectaron concentraciones séricas insuficientes de vitamina D, inferiores a 15 ng/ml. La concentración media de calcidiol fue ligeramente más alta en los pacientes con psoriasis que en los controles.
5. Los pacientes presentaron concentraciones más elevadas de leptina, RBP-4, lipocalina-2 y STNFr que los controles, concentraciones que se correlacionaron con distintos parámetros de inflamación y aterogénesis.
6. La intensidad de la psoriasis medida con el índice PASI mostró una correlación con las concentraciones basales de las lipocalinas RBP-4 y lipocalina-2, así como con la PCR de alta sensibilidad, pero no con la concentración basal de vitamina D.
7. Tras el tratamiento con fototerapia UVB de banda estrecha, la mejoría media en el PASI fue del 78,21%. Los pacientes mostraron un aumento significativo de la vitamina D en suero, sin que dicho aumento se correlacionara con la mejoría clínica de la psoriasis medida con el PASI. Este resultado no apoya el papel patogénico atribuido a la vitamina D circulante en la psoriasis.

8. Al final del tratamiento con fototerapia, los pacientes experimentaron un descenso de la ferritina, la PCR de alta sensibilidad, y la IL-6. Sólo el descenso de la ferritina se correlacionó con la dosis final acumulada de UVB de banda estrecha. Estos datos apuntan hacia una acción predominantemente antiinflamatoria de la fototerapia UVB de banda estrecha.

9. El análisis de componentes principales permitió evidenciar un componente protector frente al síndrome metabólico en los controles sin psoriasis, que no estaba presente en los pacientes. Dicho componente englobó las siguientes variables: B6, B12, ácido fólico, calcidiol y colesterol-HDL.

10. Los pacientes presentaron, frente a los controles, un posicionamiento diferente en el mapa de componentes principales de la omentina, la lipocalina-2, la resistina y la RBP-4. Esto sugiere una función de dichos mediadores en la génesis de las alteraciones inflamatorias y metabólicas presentes en la psoriasis.

11. Constatamos que el tratamiento con fototerapia UVB de banda estrecha se asocia con una disminución de marcadores inflamatorios pero no con cambios significativos en los parámetros que conforman la evolución hacia el síndrome metabólico. Por lo tanto, debemos seguir recomendando el control de los factores clásicos de riesgo cardiovascular en el paciente con psoriasis. Nuestros resultados no apoyan un efecto beneficioso de la fototerapia sobre la evolución hacia el síndrome metabólico.

10. BIBLIOGRAFÍA

10. Bibliografía

1. Puig L, Carrascosa JM, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, Ferrándiz C, Sánchez-Regaña M, et al. Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Spanish evidence-based guidelines on the treatment of moderate-to-severe psoriasis with biologic agents. *Actas Dermosifiliogr* 2009;100: 386-413.
2. Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandia A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 20-3.
3. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, Gourraud PA, Aractingi S, Bagot M, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24: 10-6.
4. Boehncke WH, Katsambas A, Ortonne JP, Puig L. EADV preceptorship: advances in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 2-24
5. Mak RKH, Hundhausen C, Nestle FO. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 2-13.
6. Zhang N, Pan HF, Ye DQ. Th22 in inflammatory and autoimmune disease: prospects for therapeutic intervention. *Mol Cell Biochem* 2011; 353: 41-6.
7. Carrascosa JM. Terapia UVB de banda estrecha. Experiencia en la práctica clínica y factores pronósticos de respuesta. Evaluación de sus efectos sobre diversos parámetros farmacodinámicos de respuesta terapéutica. Tesis doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, 2008.
8. Puig LI. La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica? *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98: 396-402.
9. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 24: 789-96.
10. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 917– 28.
11. Detmar M, Brown LF, Claffey KP, Yeo KT, Kocher O. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med* 1994; 180: 1141-6
12. Garbaraviciene J, Diehl S, Varwig D, Bylaite M, Ackermann H, Ludwig RJ, et al. Platelet P-selectin reflects a state of cutaneous inflammation: possible application to monitor treatment efficacy in psoriasis. *Exp Dermatol* 2010;19: 736-41.
13. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005; 24: 273-9.

14. Gisondi P, Girolomoni G. Cardiometabolic comorbidities and the approach to patients with psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100: 14-21.
15. Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in patients with psoriasis. *Am J Med* 2009; 122: 1150-9.
16. Yang YW, Keller JJ, Lin HC. Medical comorbidity associated with psoriasis in adults: a population-based study. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1037-43.
17. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis. Results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1493-9.
18. Stern RS. Psoriasis is not a useful independent risk factor for cardiovascular disease. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 917-9.
19. Mallbris J, Akre O, Granath F. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004; 9: 225-30.
20. 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.
21. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The “psoriatic march”: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular morbidity. *Exp Dermatol* 2011; 20: 303-7.
22. Nijsten T, Wakee M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1601-3.
23. Arias S, Ruiz JC, Girón MS, Almazán F, Naranjo R. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con psoriasis grave. *Actual Med* 2009; 94: 12-7.
24. Menter A, Griffiths CEM, Tebbey PW, Horn EJ, Sterry W on behalf of the International Psoriasis Council. Exploring the association between cardiovascular and other disease-related risk factors in the psoriasis population: the need for increased understanding across the medical community. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1371-7.
25. Wakkee M, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol* 2010;130: 962-7.
26. Gisondi P, Dalle Vedove C, Girolomoni G. Patients with psoriasis have a higher prevalence of parental cardiovascular disease. *Dermatology* 2011; 222: 330-5.
27. Armesto S, Santos-Juanes J, Galache-Osuna C, Martínez-Cambor P, Coto EW, Coto-Segura P. Psoriasis and type 2 diabetes risk among psoriatic patients in a Spanish population. *Australasian J Dermatol*. Early view (published online august 2011).
28. Balkau B, Valensi P, Eschwège E, Slama G. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2007; 33:405-13.

29. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53:2087-94.
30. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 399-404.
31. Athyros VG, Ganotakis ES, Elisaf M, Mikhailidis DP. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. *Current Medical Research and Opinion* 2005; 21:1157-9.
32. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. en representación del Grupo de Trabajo en Comorbilidades asociadas a Psoriasis. Abordaje integral de la comorbilidad del paciente con psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2012; 103: 1-64.
33. McDonald CJ, Calabresi P. Thromboembolic disorders associated with psoriasis. *Arch Dermatol* 1973; 107: 918.
34. Martyn-Simmons CL, Ranawaka RR, Chowienzyk P, Crook MA, Marber MS, Smith CH, et al. A prospective case-controlled cohort study of endothelial function in patients with moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol* 2011; 164: 26-32.
35. Yiu KH, Yeung CK, Chan HT, Wong RM, Tam S, Lam KF. Increased arterial stiffness in patients with psoriasis is associated with active systemic inflammation. *Br J Dermatol* 2011; 164: 514-20.
36. Bicer A, Acikel S, Kilic H, Ulukaradag Z, Karasu BB, Cemil BC, et al. Impaired aortic elasticity in patients with psoriasis. *Acta Cardiol* 2009; 64: 597-602.
37. Kimball AB, Wu Y. Cardiovascular disease and classic cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2009; 48: 1147-56.
38. Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S et al. Cardiovascular risk factors in patients with plaque psoriasis: a systematic review of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 23-30.
39. Ruiz-Villaverde G, López de la Torre-Casares M, Sánchez-Cano D, Villaverde-Gutiérrez C. Comparison of the Score and Framingham-DORICA models to estimate the cardiovascular risk in a cohort of hypertensive patients from southern Spain. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 314-5.
40. Hercogova J, Ricceri F, Tripo L, Lotti T, Prignano F. Psoriasis and body mass index. *Dermatol Ther* 2010; 23: 152-4.
41. Balci A, Balci DD, Yonden Z, Korkmaz I, Yenin JZ, Celik E, et al. Increased Amount of Visceral Fat in Patients with Psoriasis Contributes to Metabolic Syndrome. *Dermatology* 2010; 220: 32-7.
42. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, Aphale A, Sigmarsdottir AA, Gunnarsson SI. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 2008; 159: 342-50.

43. Rondinone CM. Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. *Endocrine* 2006; 29: 81–90.
44. Hamminga EA, Van der Lely AJ, Neumann HAM, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Medical Hypotheses* 2006; 67: 768-73.
45. Poeggeler B, Schulz C, Pappolla MA, Bodó E, Tiede S, Lehnert H, Paus R. Leptin and the skin: a new frontier. *Exp Dermatol* 2010; 19: 12-8.
46. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chu SY, Chen CK, Chang YT, et al. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1571-5.
47. Wang Y, Chen J, Zhao Y, Geng L, Song F, Chen HD. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1134-73.
48. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol* 2011; 20: 81-7.
49. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilla A et al. Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1386-94.
50. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 2008; 159: 342-50.
51. Takemura Y, Walsh K, Ouchi N. Adiponectin and cardiovascular inflammatory responses. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9: 238–43.
52. Shibata S, Saeki H, Tada Y. Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 62–3.
53. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I. Plasma adiponectin and leptin levels in Japanese patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1207–8.
54. Kaur S, Zilmer K, Leping V, Zilmer M. The levels of adiponectin and leptin and their relation to other markers of cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1328-33.
55. Kaur S, Zilmer K, Kairane C, Kals M, Zilmer M. Clear differences in adiponectin level and glutathione redox status revealed in obese and normal-weight patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159(6):1364-7.
56. Stepan CM, Bayley ST, Bhat S. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
57. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005; 174: 5789–95.

58. Bozkurt NM, Ceyhan AM, Yusuf K. Investigation of serum visfatin levels in patients with psoriasis. *Turkderm* 2010; 18: 15.
59. Mallbris L, O'Brien KP, Hulthén A, Sandstedt B, Cowland JB, Borregard N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is a marker for dysregulated keratinocyte differentiation in human skin. *Exp Dermatol* 2003; 11: 584-91.
60. Lee JH, Kye KC, Seo EY, Lee K, Lee SK, Lim JS, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in calcium-induced keratinocyte differentiation. *J Korean Med Sci* 2008; 23: 302-6.
61. Skrzeczyńska-Moncznik J, Stefańska A, Zabel BA, Kapińska-Mrowiecka M, Butcher EC, Cichy J. Chemerin and the recruitment of NK cells to diseased skin. *Acta Biochim Pol.* 2009; 56: 355-60.
62. Skrzeczyńska-Moncznik J, Wawro K, Stefańska A, Oleszycka E, Kulig P, Zabel BA, et al. Potential role of chemerin in recruitment of plasmacytoid dendritic cells to diseased skin. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 380: 323-7.
63. Nakajima H, Nakajima K, Nagano Y, Yamamoto M, Tarutani M, Takahashi M, et al. Circulating level of chemerin is upregulated in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2010; 60: 45-7.
64. Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S, Daniele R, Bosisio D, Madonna S, et al. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *J Exp Med* 2009; 206:249-58.
65. Zheng Y, Luo SJ, Zeng WH, Peng ZH, Tan SS, Xi YP. Alteration of tazarotene induced gene-2 expression in psoriasis vulgaris. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2008; 28: 1792-4.
66. Buommino E, Tufano MA, Balato N, Canozo N, Donnarumma M, Gallo L, et al. Osteopontin: a new emerging role in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2009; 301: 397-404.
67. Chen YJ, Shen JL, Wu CY, Chang YT, Chen CM, Lee FY. Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an unfavourable cardiovascular risk factor in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 60: 225-30.
68. De Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007; 56:1655-61.
69. Tan BK, Adya R, Randeve HS. Omentin: a novel link between inflammation, diabetes, and cardiovascular disease. *Trends Cardiovasc Med* 2010; 20:143-8.
70. Cantarini L, Simonini G, Fioravanti A, Generoso M, Bacarelli MR, Dini E, et al. Circulating levels of the adipokines vaspin and omentin in patients with juvenile idiopathic arthritis, and relation to disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 1044-8.
71. Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, Fürst A, Schölmerich J, Büchler C. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acta* 2005; 30: 96-102.

72. Channual J, Wu JJ, Dann FJ. Effects of tumor necrosis factor-alpha blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther* 2009; 22: 61-73.
73. Chodorowska G, Juskiewicz-Borowiec M, Czelej D. Activity of tumor necrosis factor-alfa (TNF-alpha) and selected acute phase proteins in plasma of psoriatic patients receiving local treatment. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska* 2001; 56: 165-9.
74. Hamminga EA, Van der Lely AJ, Neumann HAM, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Medical Hypotheses* 2006; 67: 768-73.
75. Puig Ll. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1007-11.
76. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 12: 4196-200.
77. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001; 303: 33-9.
78. Vanizor Kural B, Orem A, Cimsit G. 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.
79. Uyanik BS, Ari Z, Onur E. Serum lipids and apolipoproteins in patients with psoriasis. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 65-8.
80. Piskin S, Gurkok F, Ekuklu G. Serum lipid levels in psoriasis. *Yonsei Med J* 2003; 44: 24-6.
81. Reynoso-von Drateln C, Martinez-Abundis E, Balcazar-Munoz BR. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 882-5.
82. Mallbris L, Granath F, Hamsten A. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 614-21.
83. Shirinsky IV. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis. A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 529-31.
84. Alexandroff AB, Pauriah M, Lang CC, Struthers AD, Armstrong DJ. Atherosclerosis as a systemic feature of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2010; 36: 451-2.
85. Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, Fuller EN, Rutledge JC. A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis. *Exp Dermatol* 2011; 20: 544-9.
86. Guenther L, Gulliver W. Psoriasis comorbidities. *J Cutan Med Surg* 2009; 13: 77-87.

87. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–9.
88. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-10.
89. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009; 51:758-64.
90. Gisondi P, Del Giglio M, Cozzi A, Girolomoni G. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract. *Dermatol Ther* 2010; 23: 155-9.
91. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, Vecchio FM, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009; 51: 778-86.
92. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. *JAMA* 1995; 274: 1526-33.
93. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstrom LE, Ueland PM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775–81.
94. Mayer O, Filipovsky J, Dolejsova M, Cifkova R, Simon J, Bolek L. Mild hyperhomocysteinaemia is associated with increased aortic stiffness in general population. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 267–71.
95. Tobin AM, Hughes R, Hand EB, Leong T, Graham IM, Kirby B. Homocysteine status and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis: a case-control study. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36: 19-23.
96. Juzeniene A, Stokke KT, Thune P, Moan J. Pilot study of folate status in healthy volunteers and in patients with psoriasis before and after UV exposure. *J Photochem Photobiol B* 2010; 101: 111-6.
97. Damasiewicz-Bodzek A, Wielkoszynsky T. Advanced protein glycation in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 172-9.
98. Wolf G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windhaus. *J Nutr* 2004; 134: 1299-1302.
99. Aloia JF, Patel M, Dimaaano R, Li-Ng M, Talwar SA, Mikhail M, et al. Vitamin D intake to attain a desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1952-8.
100. Lehmann B. Role of the vitamin D3 pathway in healthy and diseased skin – facts, contradictions and hypotheses. *Exp Dermatol* 2008; 18: 97-108.

101. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1080-6.
102. Bischoff-Ferrari H. Health effects of vitamin D. *Dermatol Ther* 2010; 23: 23-30.
103. Davis CD. Vitamin D and cancer. Current dilemmas and future research needs. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 565-9.
104. Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J, Chang YM, Affleck P, Elliott F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with Breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 21: 1135-7.
105. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, et al. Adiposity, Cardiometabolic Risk, and Vitamin D Status: the Framingham Heart Study. *Diabetes* 2010; 59: 242-8.
106. Foss YJ. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Medical Hypotheses* 2009; 72: 314-21.
107. Juzeniene A, Setlow R, Porojnicu A, Steindal AH, Moan J. Development of different human skin colors: a review highlighting photobiological and photophysical aspects. *J Photochem Photobiol B* 2009; 96: 93-100.
108. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2130-5.
109. Peters BS, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab* 2009; 54: 15-21.
110. Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status. *Dermatol Ther* 2010; 23: 48-60.
111. Diffey BL. Is casual exposure to summer sunlight effective at maintaining adequate vitamin D status? *Photoderm Photoinmunol Photomed* 2010; 26: 172-6.
112. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823-5.
113. Krafka J, Augusta G. A simple treatment for psoriasis. *J Lab Clin Med* 1936; 21: 1147-8.
114. Thacker EA. The treatment of psoriasis with various vitamin D preparations. *Ill Med J* 1940; 78: 352-60.
115. Morimoto S, Kumahara Y. A patient with psoriasis cured by 1-hydroxyvitamin D₃. *Med J Osaka Univ* 1985; 35: 51-4.
116. J Ruth Wu-Wong, Jin Tian, David Goltzman. Vitamin D analogs as therapeutic agents: A clinical study update. *Current Opinion in Investigational Drugs* 2004 5:320-6.

117. Kamangar F, Koo J, Max Heller M, Lee E, Bhutani T. Oral Vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2012; 21 (Epub ahead of print).
118. Morimoto S, Kunihiro Y, Fukuo K, Shiraishi T, Koh E, Imanaka S, et al. Inverse relation between severity of psoriasis and serum 1,25-dihydroxy-vitamin D level. *Journal Dermatol Sci* 1990; 1: 277-82.
119. Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2012; 166: 505-10.
120. Okita H, Ohtsuka T, Yamakage A, Yamazaki S. Polymorphism of the vitamin D3 receptor in patients with psoriasis *Arch Dermatol Res* 2002; 294:159–62.
121. Zuel-Fakkar NM, Kamel MM, Asaad MK, Mahran MZ, Shehab AA. A study of ApaI and TaqI genotypes of the vitamin D receptor in Egyptian patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2011; 36: 355-9.
122. Peric M, Koglin S, Dombrowski Y, Gross K, Bradac E, Büchau A et al. Vitamin D analogs differentially control antimicrobial peptide/"alarmin" expression in psoriasis. *JPLoS One* 2009; 4:6340-9.
123. Vähävihi K, Ala-Houhala M, Peric M, Karisola P, Kautiainen H, Hasan T, Snellman E, Alenius H, Schaubert J, Reunala T. Narrowband ultraviolet B treatment improves vitamin D balance and alters antimicrobial peptide expression in skin lesions of psoriasis and atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2010; 163: 321-8.
124. Epstein JH, Epstein BA. History of phototherapy. In: Abel EA (ed).
125. Photochemotherapy in Dermatology. New York, Igaku-Shoin, 1992; 1-15.
126. Green C, Ferguson J, Lakshmi pathi T, Johnson BE. 311 nm UVB phototherapy: an effective treatment for psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 691-6.
127. Fisher T. UV-light treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1976; 56: 473-9.
128. Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1981; 76: 359-62.
129. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau P, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1514-22.
130. Carrascosa JM, X Bigatà. UVB-terapia de banda estrecha (TL-01). *Piel* 1999; 14: 391-3.
131. Carrascosa JM. Fototerapia y fotoquimioterapia. *Actas Dermosifiliogr* 2004; 95:259-84
132. Carrascosa JM, X Bigatà. UVB-terapia de banda estrecha: experiencia en la práctica clínica y factores predictivos de respuesta. *Actas Dermosifiliogr* 2000; 91: 555-62.

133. Edström DW, Linder J, Wennersten G, Brismar K, Ros AM. Phototherapy with ultraviolet radiation: a study of hormone parameters and psychological effects. *JEADV* 2010; 24: 403-9.
134. Norwal M, Björn LO, De Grujil FR. Is the action spectrum for the UV-induced production of previtamin D3 in human skin correct? *Photochem Photobiol Sci* 2010; 9: 11-7.
135. Vähävihi K, Ylianttila L, Kautiainen H, Viljakainen H, Lamberg. Allardt C, Hasan T et al. Narrowband ultraviolet B course improves vitamin D balance in women in winter. *Br J Dermatol* 2010; 162: 848-53.
136. Czarnecki D. Narrowband ultraviolet B therapy is an effective means of raising serum vitamin D levels. *Clin Exp Dermatol* 2008; 33: 190-210.
137. Osancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larko O, Mellström D, Wennberg AM et al. UVB therapy increases 25 (OH) vitamin D syntheses in postmenopausal women with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23: 172-8.
138. Osancevic A, Landin-Wilhelmsen K, Larkö O, Wennberg AM, Krogstad AL. Vitamin D production in psoriasis patients increases less with narrowband than with broadband ultraviolet B phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009; 25: 119-23.
139. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilla A et al. Interleukin (IL) 22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumor necrosis factor-alpha levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1282-90.
140. Osancevic A, Nilsen LT, Landin-Wilhelmsen K, Soyland E, Abusdal Torjesen P, Haqve TA et al. Effect of climate therapy at Gran Canaria on vitamin D production, blood glucose and lipids in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1133-40.
141. Carrascosa JM, Gardeazábal J, Pérez-Ferriols A, Alomar A, Manrique P, Jones-Caballero M et al. Documento de consenso sobre fototerapia: terapias PUVA y UVB de banda estrecha. *Actas Dermosifiliogr* 2005; 96: 635-58.
142. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Glefand 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.
143. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, Jorgensen CH, Lindhardsen J, Olesen JB et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* 2011; 270: 147-57.
144. Li WQ, Han JL, Manson JE, Rimm EB, Rexrode KM, Curhan GC, Qureshi AA. Psoriasis and risk of non-fatal cardiovascular disease in the US women: a cohort study. *Br J Dermatol* 2011; 17 (Epub ahead of print).

145. Seishima M, Seishima M, Mori S, Noma A. Serum lipid and apolipoprotein levels in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 130: 738-42.
146. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J et al. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet* 2008; 372: 224–33.
147. Lesiak A, Narbutt J, Pawlaczyk M, Sysa-Jedrzejowska A, Krzyscin J. Vitamin D serum level changes in psoriatic patients treated with narrowband ultraviolet B phototherapy are related to the season of the irradiation. *Photoderm Photoinm Photomed* 2011; 27: 304-10.
148. Müller K, Odum N, Bendtzen K. 1,25-dihydroxyvitamin D3 selectively reduces interleukin-2 levels and proliferation of human T cell lines in vitro. *Immunol Lett* 1993; 35: 177-82.
149. Lucas RM, Ponsonby AL. Considering the potential benefits as well as adverse effects of sun exposure: can all the potential benefits be provided by oral vitamin D supplementation? *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92:140-9.
150. Ghosh A, Mukhopadhyay S, Kar M. Role of free reactive iron in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74:277-8.
151. Cakmak SK, Gül U, Kiliç C, Gönül M, Soylu S, Kiliç A. Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:300-3.
152. 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; 155:1165-69.
153. Off MK; Steindal AD, Porojnicu AC, et al. Ultraviolet photodegradation of folic acid. *J Photochem Photobiol* 2005; 80: 47-55.
154. Rose RF, Batchelor RJ, Turner D, Goulden V. Narrowband ultraviolet B phototherapy does not influence serum and red cell folate levels in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 259-62.
155. Auguet T, Quintero Y, Riesco D, Morancho B, Terra X, Crescent A, et al. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Medical Genetics* 2011; 12: 60-8.
156. Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol binding protein-4 and insulin resistance in lean, obese and diabetic subjects. *New Eng J Med* 2006; 15: 2552-63.
157. Nakajima H, Nakajima K, Tarutani M, Ryuji Morishige, Sano S. Kinetics of circulating Th17 cytokines and adipokines in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 451–5.

158. Ridker PM, Rifai N, Stampfer, MJ, Hennekens, CH. Plasma concentration of Interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-72.
159. Takahashi H, Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. *J Dermatol* 2012; 39: 212-8.
160. Serwin AB, Sokolowska M, Chodynicka B. Soluble tumor necrosis factor alpha receptor type 1 in psoriasis patients treated with narrowband ultraviolet B. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 210-1.
161. Serwin AB, Chodynicka B. Soluble tumour necrosis factor-alpha receptor type 1 as a biomarker of response to phototherapy in patients with psoriasis. *Biomarkers* 2007; 12: 599-607.
162. Gerdes S, Osadtschy S, Rostami-Yazdi M, Buhles N, Weichenthal M, Mrowietz U. Leptin, adiponectin, visfatin and retinol-binding protein-4 - mediators of comorbidities in patients with psoriasis? *Exp Dermatol* 2012; 21:43-7.
163. Kamata M, Tada Y, Tatsuta A, Kawashima T, Shibata S, Mitsui H, et al. Serum lipocalin-2 levels are increased in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2012; 2 (Epub ahead of print).
164. Boehncke S, Salgo R, Garbaraviciene J, Beschmann H, Hardt K, Diehl S et al. Effective continuous systemic treatment of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 1187-93.
165. Abuabara K, Lee H, Kimball AB. The effect of systemic psoriasis therapies on the incidence of myocardial infarction: a cohort study. *Br J Dermatol* 2011; 165: 1066-73.

11. APÉNDICES

11. Apéndices

Protocolo de administración de la fototerapia UVB de banda estrecha según fototipo

Sesiones	Fototipo II (mJ/cm ²)	Fototipo III (mJ/cm ²)	Fototipo IV (mJ/cm ²)
1ª sesión	200	240	288
2	240	288	345
3	288	345	400
4	345	400	440
5	400	440	484
6	440	484	532
7	484	532	585
8	532	585	643
9	585	643	700
10	643	700	770
11	700	770	847
12	770	847	930
13	847	930	1100
14	930	1100	1200
15	1100	1200	1300
16	1200	1300	1400
17	1300	1400	1500
18	1400	1500	1500
19	1500	1500	1500
siguientes	1500	1500	1500

Pauta semanal de fototerapia

- Frecuencia de exposiciones: 3 por semana (lunes, miércoles, viernes)
- Incrementos administrados en cada visita, basados en porcentajes con respecto a dosis previas y el eritema observado.
 - Ausencia de eritema: incrementos según tabla
 - Leve (eritema visible pero asintomático): repetir dosis previa
 - Moderado (eritema sintomático): suspender al menos 1 tratamiento y a continuación repetir dosis previa.
 - Grave (eritema doloroso y persistente; aparición de ampollas): suspender hasta resolución del eritema e reinicio del tratamiento según facultativo. Revaloración de la idoneidad del tratamiento
- Otros efectos indeseables
 - En caso de prurito: empleo de emolientes y/o antihistamínicos orales
- Falta a las sesiones
 - Uno o dos tratamientos perdidos: repetir dosis previa
 - Tres tratamientos perdidos: tratar con la penúltima dosis
 - Más de tres tratamientos perdidos: valorar reinicio de pauta terapéutica (según Facultativo)



Consentimientos informados

Consentimiento informado para pacientes

Objetivo de la investigación:

Usted padece de psoriasis, y algunos pacientes con esta enfermedad de la piel tienen un mayor riesgo de presentar sobrepeso, obesidad y otros trastornos. El presente estudio pretende aclarar si el tratamiento de la psoriasis con fototerapia (rayos ultravioleta) puede mejorar algunos aspectos del metabolismo de los pacientes, además de conseguir una mejoría de la piel.

Metodología:

Si usted se trata con fototerapia para su psoriasis entre 2010 y 2011, se le realizarán unas mediciones rutinarias que incluirán su talla, peso, composición de la grasa corporal y presión arterial. Además se le practicarán dos análisis de sangre y orina, uno al inicio y otro al final del estudio. Se prevé recoger 50 pacientes para este estudio.

Molestias o inconvenientes de participar en el estudio:

El tratamiento con fototerapia (rayos ultravioleta) es uno de los más habituales en los pacientes con psoriasis, y los análisis de sangre también tienen que hacerse con regularidad a estos pacientes, con lo que la participación en el estudio no supone ninguna modificación en su tratamiento ni en el seguimiento de su enfermedad.

Confidencialidad:

Sus datos serán utilizados de forma confidencial para este estudio, manteniendo su anonimato. Sólo los conocerán las personas responsables del presente estudio y los facultativos correspondientes a su caso.

El facultativo responsable del estudio es el Dr _____ y puede contactar con él para cualquier duda o aclaración en el Servicio de Dermatología.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

¿Desea realizar alguna manifestación acerca del procedimiento?

.....

A continuación le rogamos firme la autorización para el procedimiento

CONSIENTO

Ser incluido en el presente estudio

En _____ (lugar y fecha)

Fdo:El/La Médico

Fdo: El Paciente

Fdo: El representante legal,
Familiar o allegado

REVOCACIÓN

Don/Doña:

_____ De _____ años de edad _____

(Nombre y dos apellidos del paciente)

Con domicilio en _____ y D.N.I.nº _____

Don/Doña _____ De _____ años de edad

(Nombre y dos apellidos)

con domicilio en _____ y D.N.I. nº _____

en calidad de _____ de _____

(Representante legal, familiar o allegado)

(Nombre y apellidos del paciente)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha....., y no deseo proseguir el estudio, que doy con esta fecha por finalizado.

En _____ (lugar y fecha)

Fdo:El/La Médico

Fdo: El Paciente

Fdo: El representante legal,
Familiar o allegado



Consentimiento informado para grupo control

Objetivo de esta investigación:

Los pacientes con psoriasis tienen un mayor riesgo de presentar sobrepeso, obesidad y otros trastornos. La psoriasis se trata con fototerapia (rayos ultravioleta) desde hace décadas, con buenos resultados. El presente estudio pretende aclarar si el tratamiento de la psoriasis con fototerapia puede mejorar algunos aspectos del metabolismo de los pacientes, además de conseguir una mejoría de su enfermedad de la piel.

El estudio necesita personas sin psoriasis que tengan una talla, un peso y una edad similar al de los pacientes para servir de grupo control. Los resultados obtenidos en los controles sirven para compararlos con los de los pacientes con psoriasis.

Metodología:

Si usted forma parte del grupo control de este estudio se le realizarán unas mediciones sencillas de talla, peso, y presión arterial. Además se le practicará un análisis de sangre y orina.

Se prevé recoger 50 pacientes y 50 controles sin psoriasis para este estudio. El estudio se realizará entre 2010 y 2011

Molestias o inconvenientes de participar en el estudio:

Las mediciones no son incómodas ni dolorosas, y se realizan en minutos, junto con una extracción de sangre y una recogida de orina que representa la única molestia a considerar. El análisis de sangre y orina puede servir como chequeo de salud y los resultados están a su disposición si nos los solicita.

Confidencialidad:

Sus datos serán utilizados de forma confidencial para este estudio, manteniendo su anonimato. Sólo los conocerán las personas responsables del presente estudio y los facultativos correspondientes a su caso.

No se contempla ningún tipo de compensación económica ni de ningún tipo si se participa en este estudio.

El facultativo responsable del estudio es el Dr _____ y puede contactar con él para cualquier duda o aclaración en el Servicio de Dermatología.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

¿Desea realizar alguna manifestación acerca del procedimiento?

.....

A continuación le rogamos firme la autorización para el procedimiento

CONSIENTO

Ser incluido en el presente estudio

En _____ (lugar y fecha)

Fdo:El/La Médico

Fdo: El Paciente

Fdo: El representante legal,
Familiar o allegado

REVOCACIÓN

Don/Doña:

_____ De _____ años de edad

(Nombre y dos apellidos del paciente)

Con domicilio en _____ y D.N.I.nº _____

Don/Doña _____ De _____ años de edad

(Nombre y dos apellidos)

con domicilio en _____ y D.N.I. nº _____

en calidad de _____ de _____

(Representante legal, familiar o allegado)

(Nombre y apellidos del paciente)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha....., y no deseo proseguir el estudio, que doy con esta fecha por finalizado.

En _____ (lugar y fecha)

Fdo:El/La Médico

Fdo: El Paciente

Fdo: El representante legal,
Familiar o allegado

Artículo aceptado

These articles have been accepted for publication in the *British Journal of Dermatology* and are currently being edited and typeset. Readers should note that articles published below have been fully refereed, but have not been through the copy-editing and proof correction process. Wiley-Blackwell and the British Association of Dermatologists cannot be held responsible for errors or consequences arising from the use of information contained in these articles; nor do the views and opinions expressed necessarily reflect those of Wiley-Blackwell or the British Association of Dermatologists

Accepted Date : 31-Jan-2012

Article type : Original Article

[Br J Dermatol.](#) 2012 Feb 6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10883.x. [Epub ahead of print]

Effect of narrow-band UVB therapy on inflammatory markers and body fat composition in moderate to severe psoriasis.

[Romaní J](#), [Caixas A](#), [Carrascosa JM](#), [Ribera M](#), [Rigla M](#), [Luelmo J](#).

Source

Department of Dermatology, Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Institut Universitari Parc Taulí, Autonomous University of Barcelona, Spain. Department of Diabetes, Endocrinology and Nutrition. Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí, Institut Universitari Parc Taulí, Autonomous University of Barcelona, Spain Department of Dermatology, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Autonomous University of Barcelona, Badalona, Spain.

Abstract

Background: Previous studies have shown increased prevalence of metabolic syndrome in psoriasis patients. **Objectives:** To characterise the anthropometric and metabolic profile of Spanish patients with moderate to severe psoriasis compared to controls without psoriasis matched for gender, age and body mass index, and evaluate the impact of narrow-band ultraviolet B (NBUVB) therapy on patient profiles. **Methods:** Baseline waist circumference, body fat composition, lipid and carbohydrate and calcium metabolism profile, inflammation markers, homocysteine and vitamins D, B6, B12 and folic acid of 50 psoriasis patients and 50 matched controls were recorded then evaluated after NBUVB in psoriatic patients and correlated with clinical outcome. **Results:** Despite very similar body mass indexes, 52% of patients met International Diabetes Foundation (IDF) criteria for metabolic syndrome compared to 42% of controls ($p=0,01$); body fat was 29.86% in patients and 27.96% in controls ($p=0,037$), correlating with waist circumference; whilst patient atherogenic profiles were less favourable, with higher apolipoprotein B (Apo-B) and LDL cholesterol than controls, and both patients and controls showed insufficient vitamin D serum levels (<20 ng/ml). Mean improvement of Psoriasis Area and Severity Index (PASI) after NBUVB was 78.21%. Ferritin, B12 and C-reactive protein (CRP) decreased significantly after NBUVB therapy. Vitamin D levels reached adequate levels after phototherapy; however, no relationship with PASI improvement was observed. **Conclusions:** We characterised inflammatory and atherogenic profiles of Spanish psoriasis patients compared to matched controls. After NBUVB therapy we demonstrated improvement in psoriasis and some systemic inflammation markers, which were not mediated by enhancement of vitamin D synthesis.

Copyright © 2012 British Association of Dermatologists.