Universidad de Alcalá

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Aterosclerosis subclínica en dermatitis atópica: evaluación ecográfica multiterritorial, caracterización molecular y comparación con psoriasis

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR

Emilio Berná Rico

Madrid, 2024

Universidad de Alcalá

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

Aterosclerosis subclínica en dermatitis atópica: evaluación ecográfica multiterritorial, caracterización molecular y comparación con psoriasis

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR

Emilio Berná Rico

TRABAJO DIRIGIDO POR

Álvaro González Cantero

Doctor en Medicina por la Universidad de Castilla – La Mancha

Alcalá de Henares, 2024

A mi abuelo Pedro

Per ardua ad astra

Agradecimientos

En primer lugar, al Dr. Álvaro González Cantero. Si ese día no me hubieras llamado para hablar en tu despacho, no se hubiera escrito ni una letra de esta tesis. Gracias por tu confianza, por acompañarme en este proceso y por darme todos los recursos que has tenido en tu mano para que viera la luz. No sé si estuve a la altura. Gracias también por guiarme y estar ahí en los momentos más bajos, en esos en los que crees que el esfuerzo que estás haciendo no vale la pena y, probablemente, nunca saldrá a la luz. Siempre supiste darme otro punto de vista y hacerme ver lo verdaderamente importante. Me has hecho mejor en lo profesional y en lo humano. Aquí siempre tendrás a un amigo.

Gracias a Bibiana Pérez, mi tutora. Eres un ejemplo de profesionalidad, de conocimiento, de compromiso y de trabajo duro. Gracias por creer en el proyecto, por apoyarlo, por transmitirme tu dedicación hacia la dermatitis atópica y por querer siempre lo mejor para mí. A Pedro Jaén, mi jefe de servicio, por las facilidades para emprender estos proyectos y por animarnos siempre a crecer. A Asunción Ballester, a Pablo Boixeda, a Pablo Fernández, a Ángela Hermosa, a Sonia Beà y al resto de adjuntos del Servicio de Dermatología del Hospital Ramón y Cajal. Me habéis enseñado a ser dermatólogo, la profesión que espero me acompañe el resto de mi vida. Estoy en deuda con vosotros.

Qué decir de los residentes que me han acompañado en este camino. Os pido disculpas, porque sé que he sido verdaderamente pesado para que tuvierais siempre en mente este trabajo y me ayudarais a reclutar pacientes. Sin vuestro apoyo desde las consultas y, sobre todo, desde la urgencia, esta tesis no hubiera sido posible. Gracias a Ana Melián, serás siempre mi "residente mayor". Estuviste conmigo desde el principio, con tu sonrisa y tu paciencia infinita. A Patricia Burgos, por sacar siempre un hueco para resolver mis dudas y ayudarme con el diseño del trabajo. A Carlos Azcárraga, Javier Pérez Bootello y Jorge Naharro. Habéis sido mis compañeros, pero sobre todo sois mis amigos. Gracias por tantísimos momentos divertidos. Me lo habéis puesto todo mucho más fácil. Ir a trabajar sabiendo que estáis vosotros hace que las cosas se vean de otra manera. A María González y a Ruth Cova, mis residentes pequeñas, por vuestro cariño y vuestro apoyo incondicional, y a Belén de Nicolás y Emilio García, coRs y compañeros de viajes, de congresos y de risas.

Gracias a Laura, a Gema y a Natalia, enfermeras de nuestro servicio. No os tocaba hacer ni una sola analítica de este trabajo, y aún así las habéis hecho todas con una sonrisa. Os estaré siempre agradecido. Gracias también a Carlota Blanco, por tus ganas de aprender y de ayudar, eres una pieza clave del equipo. A Fernando Neira, por su apoyo metodológico con el análisis proteómico, y a Diana Monge, por todos los recursos que nos ha dado desde su Unidad.

A mi madre Ana, por enseñarme mejor que nadie el valor que el trabajo humilde, silencioso y constante tiene en la conformación de una persona. A mi hermano Servando y a mi padre Emilio, por creer en mí y estar siempre ahí. A mis abuelos, que ya no están, pero siempre los llevo conmigo. Y a María, mi mujer. Gracias por comprender mejor que nadie mis ausencias, por esta tesis y por otros tantos proyectos, y por seguir a mi lado peso a todo. Pero, sobre todo, gracias por dejarme coger aire cuando estoy contigo, sin esos momentos juntos no sé dónde estaría. Te quiero mucho.

ÍNDICE

RESUMEN…… 9
ABREVIATURAS……..... 19
INTRODUCCIÓN……..... 25
1. Generalidades de la dermatitis atópica…… 27
1.1. Definición e historia de la dermatitis atópica…… 27
1.2. Epidemiología…….. 27
1.3. Clínica de la dermatitis atópica…… 28
1.4. Historia natural……. 30
1.5. Etiopatogenia…… 31
1.6. Comorbilidades…… 34
2. Dermatitis atópica y enfermedad cardiovascular…….. 37
2.1. Dermatitis atópica y eventos cardiovasculares…….. 37
2.2. Dermatitis atópica y aterosclerosis subclínica……... 46
2.3. Mecanismos etiopatogénicos implicados en la relación entre dermatitis atípica y aterosclerosis…….. 49
2.3.1. Alteración en hábitos de vida y factores de riesgo cardiovascular en dermatitis atópica…… 49
2.3.2. Inflamación sistémica y aterosclerosis…….. 53
2.3.2.1.Psoriasis como modelo de aterogénesis en estados inflamatorios crónicos….. 55
2.3.2.2.Inmunidad Th2 y aterosclerosis……. 59
2.3.2.3.Caracterización del perfil inflamatorio sistémico en dermatitis atópica……..... 63
3. Justificación del proyecto…… 68
HIPÓTESIS…….. 69
OBJETIVOS……. 73
MATERIAL Y MÉTODOS……. 77
1. Diseño del estudio…… 79
1.1.Tipo de estudio……. 79
1.2. Periodo de estudio……... 79
1.3. Ámbito de estudio…… 79
1.4. Sujetos de estudio…… 79
2. Variables del estudio…….. 83

2.1.Variable principal…… 83
2.2.Variables secundarias……... 84
3. Metodología de determinación de variables……. 86
3.1. Determinación de aterosclerosis subclínica mediante ecografía de arterias carótidas y femorales…… 86
3.2. Determinación de variables demográficas, clínicas y antropométricas…… 87
3.2.1. Definición de factores de riesgo cardiovascular clásicos, de síndrome metabólico y de riesgo cardiovascular a 10 años…… 88
3.3.Determinación de variables asociadas a inflamación sistémica…… 89
3.4.Determinación de variables para caracterizar la dermatitis atópica…….. 90
3.4.1. Determinación de la gravedad de la dermatitis atópica…… 90
3.5.Determinación de variables para caracterizar la psoriasis……. 92
3.5.1. Determinación de la gravedad de la psoriasis……. 93
4. Estudio proteómico en sangre periférica…….. 94
5. Análisis estadístico…….. 95
5.1. Análisis descriptivo……. 96
5.2. Análisis bivariante……... 96
5.3. Análisis multivariable……. 96
5.4. Análisis estadístico de datos proteómicos…….. 98
6. Aspectos éticos y legales……. 99
6.1. Aspectos éticos……... 99
6.2.Aspectos legales…….. 99
6.3. Consentimiento informado…… 99
RESULTADOS……... 101
1. Características basales de los pacientes con dermatitis atópica, con psoriasis y de los controles…… 103
1.1.Características demográficas, antropométricas y relacionadas con los factores de riesgo cardiovascular…….. 103
1.2.Características relacionadas con la dermatitis atópica y la psoriasis……. 105
1.3.Características analíticas…… 105
2. Aterosclerosis subclínica…….. 110
2.1.Regresión logística multivariable – Modelo 1…… 111
2.2. Características asociadas a la presencia de aterosclerosis subclínica en el grupo de pacientes con dermatitis atópica……. 112

2.2.1. Asociaciones y correlaciones entre las distintas variables potencialmente implicadas en el desarrollo de aterosclerosis en dermatitis atópica……. 116
2.2.2. Regresión logística multivariable – Modelo 2……. 117
2.2.2.1. Análisis comparativo de curvas ROC……. 119
3. Análisis proteómico de moléculas relacionadas con aterosclerosis……. 120
3.1.Correlaciones de los marcadores proteicos en sangre periférica con la gravedad de la enfermedad……. 121
3.2.Diferencias en cuanto a expresión proteica en pacientes con y sin aterosclerosis.. 123
3.3.Análisis de enriquecimiento…… 124
DISCUSIÓN……. 127
CONCLUSIONES…… 155
REFERENCIAS…… 159
ANEXOS…….. 199
Anexo I…….. 201
Anexo II…… 203
Anexo III…….. 207
Anexo IV…….. 213
Anexo V…… 225

RESUMEN

Resumen

Introducción: La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria cutánea crónica con una elevada prevalencia. Si bien clásicamente se ha ligado con otras entidades del espectro atópico, estudios recientes han puesto de manifiesto una posible asociación entre la DA y un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, especialmente en pacientes con formas moderadas-graves. Esta relación continúa siendo a día de hoy controvertida, y las vías o factores que podrían encontrarse detrás de la misma son desconocidos. La asociación de la psoriasis con los eventos cardiovasculares, en cambio, se encuentra muy consolidada, y para muchos autores constituye un modelo de aterogénesis en estados inflamatorios crónicos. La presente tesis se centra en evaluar la prevalencia de aterosclerosis subclínica en pacientes con DA moderada-grave, comparándola tanto con controles sanos como con pacientes con psoriasis.

Objetivos: El objetivo principal fue determinar la prevalencia de aterosclerosis subclínica en pacientes adultos con DA moderada-grave mediante ecografía de arterias femorales y carótidas. Como objetivos secundarios, nos planteamos: 1) evaluar la asociación entre la gravedad de la DA, los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y distintos marcadores inflamatorios y metabólicos con la presencia de aterosclerosis subclínica en esta población**;** 2) Identificar marcadores tempranos de enfermedad cardiovascular en pacientes con DA mediante un estudio proteómico en plasma; 3) comparar la carga aterosclerótica y el perfil proteómico entre pacientes con DA y psoriasis.

Material y métodos: Se diseñó un estudio observacional, transversal y analítico, llevado a cabo en el Servicio de Dermatología del Hospital Ramón y Cajal (Madrid, España). Se reclutaron sujetos adultos con DA moderada-grave (*Eczema Area Severity Index* -EASI- ≥ 12) y con psoriasis moderada-grave (*Psoriasis Area Severity Index* ≥ 10) sin tratamiento sistémico en las 4 semanas previas a su inclusión y sin antecedentes de enfermedad cardiovascular. Además, se incluyeron controles sanos procedentes de la misma área asistencial. En todos los sujetos se realizó anamnesis y exploración física, así como una analítica en ayunas de la que se obtuvieron hemograma, perfil lipídico y resistencia a la insulina (HOMA-IR). Parte del suero del paciente se almacenó en el Biobanco del mencionado centro y se empleó para realizar un estudio proteómico dirigido a 92 proteínas relacionadas previamente con la enfermedad cardiovascular, utilizando para

ello una tecnología de ensayo de extensión de proximidad multiplex con la plataforma OLINK (Olink Bioscience, Uppsala, Sweden). La aterosclerosis subclínica, definida como la presencia de al menos una placa de ateroma en cualquiera de los territorios evaluados, se valoró a través de una ecografía de arterias carótidas y femorales (MyLab 25 Glod ultrasound system, Esaote, Florence, Italy).

Resultados: Se incluyeron 40 pacientes con DA, 40 con psoriasis y 30 controles (edad media [desviación estándar] 40.5 años [11.0], 70% hombres, IMC mediano [rango intercuartílico -IQR-] 25.7 [23.4-28.4], sin diferencias significativas entre las 3 poblaciones). Los pacientes con DA y con psoriasis presentaron cifras significativamente superiores de hipertensión arterial y de tabaquismo comparadas con controles. Los sujetos con psoriasis mostraron la mayor prevalencia de síndrome metabólico, con diferencias significativas con respecto a controles, y las mayores cifras de HOMA-IR (psoriasis 1.7 vs DA 1.4 vs Controles 1.1, $p<0.05$ psoriasis vs controles y DA vs controles). La prevalencia de aterosclerosis en DA fue del 38%, siendo del 48% en psoriasis y del 17% en controles. Tanto la DA (OR 4.61, IC 95% 1.03-20.61, p=0.046) como la psoriasis (OR 6.22, IC 95% 1.39-27.84, p=0.017) se asociaron con la presencia de aterosclerosis subclínica en modelos multivariables ajustados por FRCV, HOMA-IR y PCR-ultrasensible. En un segundo modelo multivariable para analizar variables con influencia sobre el desarrollo de aterosclerosis específicamente en DA, tanto el *score* de Framingham, que integra los FRCV clásicos, como la gravedad de la enfermedad (EASI), fueron predictores independientes de la presencia de placas de ateroma en esta población. En cuanto al perfil proteómico, éste mostró marcadas diferencias entre psoriasis y DA. Con respecto a controles, los sujetos con DA se caracterizaron por una expresión diferencial de ST2, Ep-CAM, MEPE, SELE y FABP4. En psoriasis, elafina, IGFBP2, SHPS-1 y BLM-hidrolasa se encontraron diferencialmente expresadas. Los niveles de LDL-R, DLK-1, CDH5 e IGFBP-2 se asociaron con la presencia de aterosclerosis subclínica en DA, pudiendo constituir marcadores tempranos de la misma en esta población.

Conclusiones: En nuestro estudio, los pacientes con DA moderada-grave presentaron una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica en comparación con la población general, aunque esta prevalencia fue menor a la observada en psoriasis. La gravedad de la DA se asoció de manera independiente con la presencia de placas de ateroma en esta población,

lo que podría sugerir que existe un efecto propio de la enfermedad en estos procesos. Por último, el análisis proteómico reveló diferencias notables en los perfiles de expresión proteica entre DA y psoriasis, sugiriendo vías patogénicas distintas en la aterogénesis asociada a estas dos enfermedades inflamatorias crónicas. También nos permitió identificar marcadores potenciales de aterosclerosis en estados pre-sintomáticos. Teniendo en cuenta la limitación de tamaño muestral de nuestro trabajo, más estudios serán necesarios en los próximos años para validar estos hallazgos.

Summary

Introduction: Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with high prevalence. Traditionally, it has been linked with other entities of the atopic spectrum, but recent studies have highlighted a potential association between AD and an increased risk of developing cardiovascular diseases, especially in patients with moderate-to-severe forms. This relationship remains controversial, and the pathways or factors underlying it are unknown. In contrast, the association of psoriasis with cardiovascular events is well established, and for many authors, it constitutes a model of atherogenesis in chronic inflammatory states. This thesis focuses on evaluating the prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with moderate-to-severe AD, comparing it with both healthy controls and patients with psoriasis.

Objectives: The main objective was to determine the prevalence of subclinical atherosclerosis in adult patients with moderate-to-severe AD using ultrasound of femoral and carotid arteries. Secondary objectives included: 1) evaluating the association between the severity of AD, cardiovascular risk factors (CVRF), and various inflammatory and metabolic markers with the presence of subclinical atherosclerosis in this population; 2) identifying early markers of cardiovascular disease in AD patients through a plasma proteomic study; 3) comparing the atherosclerotic burden and proteomic profile between patients with AD and psoriasis.

Material and Methods: An observational, cross-sectional, and analytical study was designed, conducted in the department of Dermatology of the Ramón y Cajal Hospital (Madrid, Spain). Adult subjects with moderate-to-severe AD (Eczema Area Severity Index -EASI- ≥ 12) and moderate-to-severe psoriasis (Psoriasis Area Severity Index ≥ 10) without systemic treatment in the 4 weeks prior to inclusion and without a history of cardiovascular disease were recruited. Additionally, healthy controls from the same healthcare area were included. All subjects underwent anamnesis and physical examination, as well as fasting blood tests to obtain a complete blood count, lipid profile, and insulin resistance (HOMA-IR). Part of the patient's serum was stored in the Biobank of the mentioned center and used to perform a targeted proteomic study on 92 proteins previously related to cardiovascular disease, using a multiplex proximity extension assay technology with the OLINK platform (Olink Bioscience, Uppsala, Sweden). Subclinical

atherosclerosis, defined as the presence of at least one atheromatous plaque in any of the evaluated territories, was assessed through ultrasound of carotid and femoral arteries (MyLab 25 Gold ultrasound system, Esaote, Florence, Italy).

Results: 40 patients with AD, 40 with psoriasis, and 30 controls were included (mean age [standard deviation] 40.5 years [11.0], 70% men, median BMI [interquartile range -IQR-] 25.7 [23.4-28.4], with no significant differences between the 3 populations). Patients with AD and psoriasis had significantly higher rates of hypertension and smoking compared to controls. Subjects with psoriasis showed the highest prevalence of metabolic syndrome, with significant differences compared to controls, and the highest HOMA-IR values (psoriasis 1.7 vs AD 1.4 vs Controls 1.1, $p<0.05$ psoriasis vs controls and AD vs controls). The prevalence of atherosclerosis in AD was 38%, 48% in psoriasis, and 17% in controls. Both AD (OR 4.61, 95% CI 1.03-20.61, p=0.046) and psoriasis (OR 6.22, 95% CI 1.39-27.84, p=0.017) were associated with the presence of subclinical atherosclerosis in multivariate models adjusted for CVRF, HOMA-IR, and high-sensitivity CRP. In a second multivariate model to analyze variables influencing the development of atherosclerosis specifically in AD, both the Framingham score, integrating classical CVRFs, and disease severity (EASI) were independent predictors of the presence of atheromatous plaques in this population. The proteomic profile showed marked differences between psoriasis and AD. Compared to controls, AD subjects were characterized by differential expression of ST2, Ep-CAM, MEPE, SELE, and FABP4. In psoriasis, elafin, IGFBP2, SHPS-1, and BLM-hydrolase were differentially expressed. Levels of LDL-R, DLK-1, CDH5, and IGFBP-2 were associated with the presence of subclinical atherosclerosis in AD, potentially constituting early markers of cardiovascular disease within this population.

Conclusions: In our study, patients with moderate-to-severe AD showed a higher prevalence of subclinical atherosclerosis compared to the general population, although this prevalence was lower than that observed in psoriasis. The severity of AD was independently associated with the presence of atheromatous plaques in this population, suggesting a possible intrinsic effect of the disease on these processes. Finally, the proteomic analysis revealed notable differences in protein expression profiles between AD and psoriasis, suggesting distinct pathogenic pathways in the atherogenesis associated with these two chronic inflammatory diseases. It also allowed us to identify

potential markers of atherosclerosis in pre-symptomatic states. However, given the sample size limitation of our study, more studies will be needed in the coming years to validate these findings.

ABREVIATURAS

AIC: Criterio de información de Akaike (*Akaike information criteria*)

ALT: Alanina aminotransferasa

AP-N: Aminopeptidasa N

AST: Asparato aminotransferasa

AUC: Área bajo la curva (*Area under the curve*)

BSA: Superficie corporal afecta (*Body surface área)*

CCL: Quimiocina (C-C) motif ligando (*CC motif chemokine ligand*)

CH3: Cadherina 3

CLI: Célula linfoide innata

CNTN1: Contactina-1

CPA1: carboxipeptidasa A1

CPB1: carboxipeptidasa B

CSTB: cistatina B

CXCL: Quimiocina (C-X-C) motif ligando (*C-X-C motif chemokine ligand*)

DA: Dermatitis atópica

DLQI: Dermatology Life Quality Index

DLK-1: proteína homóloga delta 1 (*protein delta homolog 1*)

DM: Diabetes mellitus

ECV: Enfermedad cardiovascular

EASI: Ezcema Area Severity Index

Ep-CAM: Molécula de adhesión de células epiteliales (*epitelial cell adhesión molecule*)

EPHB4: receptor 4 de efrina tipo B (*ephrin type-B receptor* 4)

FA: Fosfatasa alcalina

FABP4: Proteína de unión a ácidos grasos 4 (*fatty acid binding protein* 4)

FC: Fold change

18-FDG: Flúor F 18-fludesoxiglucosa

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

GATA-3: GATA-binding protein 3

GDF15: Factor de diferenciación de crecimiento 15 (*growth differentiation factor* 15)

GGT: Gamma-glutamil transferasa

GSEA: Análisis de conjunto de genes (*gene set enrichment analysis*)

HbA1C: Hemoglobina glicosilada

HGF: Factor de crecimiento de hepatocitos (*hepatocyte growth factor*)

HOMA-IR: Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina (*homeostatic model assessment for insulin resistance*)

HR: Hazard ratio

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC: Intervalo de confianza

IFN: Interferón

IGFBP: proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (*insulin-like growth factor-binding protein*)

IL: Interleucina

IL2-RA: subunidad alfa del receptor de la IL-2 (*interleukine-2 receptor subunit alfa*)

IMC: Índice de Masa Corporal

IMT: grosor íntima-media

IQI: Intervalo intercuartílico (*interquartile interval*)

ISI: Insomnia Severity Index

JAM-A: molécula A de adhesión de unión (*junctional adhesión molecule A*)

KYNU: kyruneninasa

LDL: Lipoproteína de baja densidad (*low-density lipoprotein*)

LDL-R: Receptor de LDL

LOX-1: Receptor de LDL-oxidada similar a la lectina (*lectin-like oxLDL receptor*)

MAPK8: proteína quinasa 8 activada por mitógenos (*mitogen-activated protein kinase 8)*

M-CSF: Factor estimulante de colonias de macrófagos (*Macrophage Colony-Stimulating Factor*)

MDA-LDL: LDL modificadas con malondialdehído

MEPE: Fosfoglicoproteína de la matriz extracelular (*matrix extracelular phosphoglycoprotein*)

MHR: Índice monocito-HDL (*monocyte-to-HDL ratio*)

MMP: Metaloproteinasa de la matriz extracelular (*matrix metalloproteinase*)

MPO: Mieloperoxidasa

NLR: Índice neutrófilo-linfocito (*neutrophil-to-lymphocyte ratio*)

NPX: Expresión normalizada de proteínas (*normalized protein expression*)

OR: Odds ratio

PAI-1: Inhibidor del activador del plaminógeno-1 (*plasminogen activator inhibitor-1*)

PAS: Presión arterial sistólica

PASI: Psoriasis Area Severity Index

PCR: Proteína C-reactiva

PCSK9: Paraproteina convertasa subtilisina/kexina 9 (*paraprotein convertase subtilisin/kexin type 9*)

PDGF subunit A: subunidad A del factor de crecimiento de las plaquetas (*platelet-derived growth factor subunit A*)

PET: Tomografía por emisión de positrones (siglas en inglés)

RMN: Resonancia nuclear magnética

ROS: Especies reactivas de oxígeno (*reactive oxigen species*)

RR: Riesgo relativo

RETN: Resistina

SCGB3A2: secretoglobulina 3A2

SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis

scRNA-seq: secuenciación del ARN de células individuales (*single-cell RNA sequencing*)

scTCR-seq: de la secuenciación del receptor de la célula T (*single-cell T-cell receptor sequencing*)

SD: Desviación estándar (*standard deviation*)

SELE: Selectina-E

SHPS-1: sustrato 1 de la proteína tirosina fosfatasa de tipo no receptor (*Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type substrate 1*)

SII: Índice de inmunidad-inflamación sistémica (*systemic immune-inflammatory index*)

SORT1: Sortilina 1

SPON-1: Espondina 1 (*spondin 1*)

ST2: Supresor de la tumorogénesis 2

TA: Tensión arterial

TC: Tomografía computarizada

Th: T-helper

TIMP4: Inhibidor 4 de la metaloproteinasa (*metalloproteinase inhibitor 4*)

t-PA: Activador tisular del plasminógeno (*tissue-type plaminogen activator*)

TNF: Factor de necrosis tumoral (*Tumour Necrosis Factor)*

TNFRSF10C: Miembro 10C de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (*Tumor necrosis factor receptor superfamily member* 10C)

TR: proteína 1 del receptor de la transferrina

TRAIL/ TNFSF10: Ligando inductor de la apoptosis relacionada con TNF (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*)

TSLP: Linfopoyetina stromal tímica (*thymic stromal lymphopoietin*)

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular (*vascular endotelial growth factor*)

vWF: Factor de von Willebrand (*von Willebrand factor*)

INTRODUCCIÓN

1. Generalidades de la dermatitis atópica

1.1. Definición e historia de la dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA) es una dermatosis inflamatoria crónica de elevada prevalencia e impacto socioeconómico[1]. Si bien clásicamente se ha considerado una enfermedad pediátrica, cada vez existe una mayor consciencia de su presencia en adultos, ya sea por persistencia de formas infantiles o por formas *de novo*[2]. Se caracteriza por la presencia de xerosis cutánea, con la aparición de lesiones eccematosas localizadas o generalizadas que presentan un curso crónico o crónico-recurrente y se acompañan frecuentemente de prurito intenso[3]. Se trata de una enfermedad con una base genética compleja, con una patogenia en la que el fallo de la barrera cutánea y distintos mecanismos inmunológicos esencialmente relacionados con reacciones de hipersensibilidad juegan papeles importantes. De hecho, la DA pertenece al espectro de los desórdenes atópicos, asociándose clásicamente con alergias alimentarias, asma y rinoconjuntivitis alérgica. La aparición secuencial de estos cuadros IgE mediados es lo que tradicionalmente se ha denominado "marcha atópica"[4].

Aunque conocida desde tiempos antiguos, la denominación de DA ha ido variando a lo largo de los siglos. En 1808, Robert Willan realiza la que probablemente sea la primera definición específica de la DA, en dicho momento encuadrándola dentro del prúrigo[5]. Posteriormente, en 1892, Besnier identifica la asociación de la DA con el asma y la rinitis alérgica, destacando su tendencia familiar y el probable papel del prurigo en el desarrollo del resto de entidades ("*prurigos diathésiques*")[6]. El término "atopia", derivada del griego *atopos* (extraño, diferente), se rescata en la década de 1920 por Coca y Cooke para describir dicha tríada[7], empleándose por primera vez el término de DA en 1933 por Wise y Sulzberger[8]. La definición de DA de Hanifin y Rajka en 1980 supuso otro hito en esta enfermedad[9], ayudando a unificar su concepto clínico y sirviendo de base para el posterior desarrollo de la mayor parte de los criterios clínicos que hoy se utilizan para definirla[10,11].

1.2. Epidemiología

En las últimas décadas hemos asistido a un incremento significativo de la incidencia y prevalencia de la DA, especialmente en regiones industrializadas, donde los casos diagnosticados se han multiplicado por 2-3[12]. Esta tendencia se está invirtiendo en los últimos años, con una estabilización en países desarrollados y un aumento importante en

países en vías de desarrollo, como América Latina o el Sudeste Asiático. En cualquier caso, se estima que su prevalencia oscila entre el 15-20 % en la edad pediátrica y entre el 1-17% en adultos [12–15], existiendo importantes variaciones no sólo entre distintos países del mundo, sino entre distintas regiones o centros dentro del mismo país [16].

Se trata, además, de una enfermedad con un impacto significativo en la calidad de vida tanto del paciente como de sus familiares[17–19], asociándose con una importante carga socioeconómica secundaria al uso de recursos sanitarios y al absentismo laboral que se deriva de su padecimiento[20]. Esto se debe a la intensidad de los síntomas que produce, fundamentalmente del prurito, y a su frecuente asociación con otras entidades que transcienden con mucho la esfera cutánea[21]. De hecho, en un trabajo recientemente publicado, la DA fue la enfermedad cutánea con mayor impacto en términos de años de vida ajustados por discapacidad[22].

1.3. Clínica de la dermatitis atópica

La DA es una entidad que muestra una gran heterogeneidad en cuanto a sus manifestaciones clínicas, gravedad e historia natural. El prurito intenso es una de sus características clínicas más notables, frecuentemente empeorando con el estrés, el sudor o el contacto con ropa de lana. Además, el rascado secundario al mismo se ha asociado con la reagudización o empeoramiento de las lesiones preexistentes, así como con la aparición de excoriaciones, liquenificación y lesiones de prurigo simple y nodular[2]. Los eccemas asociados a la DA varían dependiendo de la fase evolutiva de las lesiones (aguda, subaguda y crónica), de la raza y, fundamentalmente, de la edad del paciente, estableciéndose clásicamente tres patrones de distribución[2,23,24]:

- **DA del lactante** (menores de 2 años): Se caracteriza por placas eritematosas mal definidas en fase aguda y, por tanto, con edema, vesículas, excoriaciones y exudado seroso, localizadas en mejillas y frente, cuero cabelludo, superficie extensora de extremidades y tronco.
- **DA infantil** (2-12 años): Pápulas y placas eccematosas en fase subaguda/crónica, con descamación, costras, liquenificación y xerosis generalizada. En esta etapa adquieren la localización característica de la DA, afectando a las flexuras antecubital y poplítea (Figura 1a). En esta etapa son también frecuentes el eccema del pezón y la dermatitis plantar juvenil.

- **DA del adolescente/adulto** (mayores de 12 años): los pacientes con formas flexurales tienen una morfología y distribución de sus eccemas similar a la DA infantil, siendo además frecuente en la DA del adulto encontrar formas regionales o variantes localizadas de la enfermedad, como el eccema crónico de manos, la dermatitis de cabeza y cuello o el eccema palpebral, entre otros.

En los últimos años, se ha descrito también la DA del anciano, definida como aquella de inicio más allá de los 60 años. Podría representar otro patrón de distribución, presentando unas características específicas que podrían diferenciarla de la DA del adulto, como el frecuente respeto de los pliegues (*reverse sign*, Figura 1c), la frecuente generalización del eccema y la marcada xerosis[25]. Es importante tener presente que, en casos graves, cualquiera de estos patrones puede evolucionar hacia la eritrodermia, en la que existe una afectación mayor del 80-90% de la superficie cutánea por DA (Figura 1b). Además, junto con las lesiones descritas, los pacientes atópicos presentan a menudo una serie de signos clínicos asociados conocidos como estigmas de atopia, como la xerosis, la hiperlinealidad palmoplantar o la queratosis pilar, las 3 manifestaciones de déficit de filagrina y fallo de la barrera cutánea, así como el doble pliegue infraorbitario de Dennie-Morgan, la hiperpigmentación periorbitaria ("ojeras alérgicas") o el signo de Hertoghe (pérdida de la cola lateral de las cejas), entre otros[2].

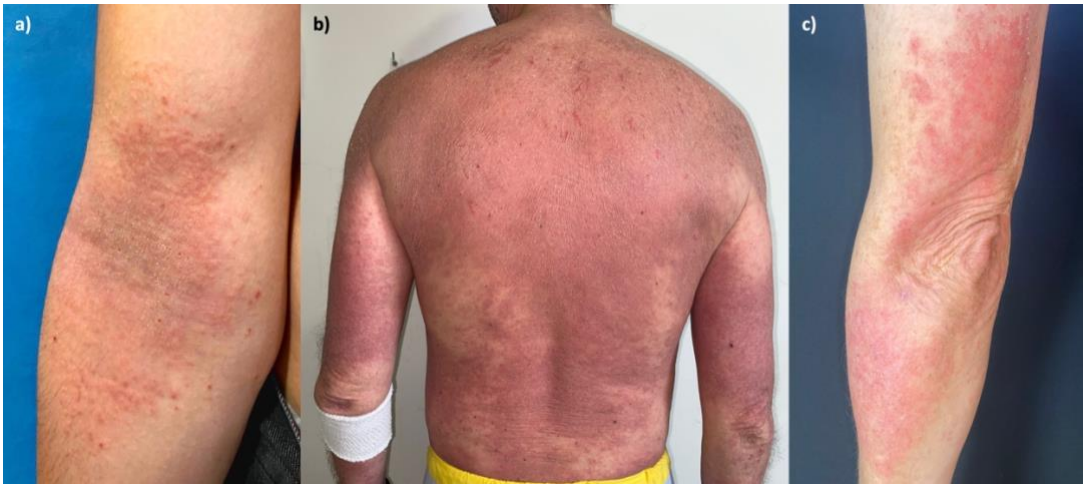

Figura 1: a) eccema en fosa cubital en adolescente; b) paciente adulto con eritrodermia; c) DA del anciano. Nótese la marcada asteatosis y la afectación de superficies extensoras (codo), con respeto flexural (*reverse sign*).

1.4. Historial natural

La DA se ha considerado tradicionalmente una enfermedad pediátrica. Los primeros signos y síntomas de la enfermedad comienzan en los 6 primeros meses de vida en el 45% de los pacientes, durante el primer año en el 60% de los casos y en el transcurso de los primeros 5 años tras el nacimiento en el 85% de los pacientes. La prevalencia así mismo disminuye con la edad, y de hecho se han reportado tasas de resolución del 43% a los 3 años y del 58% a los 7 años[26,27]. No obstante, en la última década varios trabajos han puesto el foco en la considerable prevalencia de sintomatología asociada con la DA también en la edad adulta, ya sea por persistencia de los síntomas desde la infancia, por recurrencia de una enfermedad aparentemente resuelta, con frecuencia en forma de eccemas localizados, como el eccema de manos, o por debut *de novo* de la DA [22,28,29].

El porcentaje de persistencia de la DA infantil en la edad adulta varía ampliamente en función del estudio, encontrándose el porcentaje de pacientes que "supera" su DA en torno al 20-80%[30]. En el trabajo de *Margolis et al.*, más del 80% de los pacientes con DA pediátrica presentaron algún síntoma relacionado durante la edad adulta, aunque la probabilidad de largos periodos libres de la enfermedad se incrementó con la edad de los pacientes[31]. En el mismo sentido, *Abuabara et al.,* en una cohorte estadounidense de niños y adultos jóvenes en la que se midió la actividad de la DA cada 6 meses, si bien la probabilidad de un control completo de la enfermedad aumentó con la edad, sólo el 21% de los sujetos alcanzó este *outcome*[32]. En un trabajo posterior se identifica, además, un subgrupo de pacientes en los que la DA no sólo persiste sino que aumenta su actividad en la edad adulta[33].Las implicaciones pronósticas de esta posible persistencia han llevado a la comunidad científica a tratar de identificar los factores asociados la misma. El comienzo precoz de la enfermedad, especialmente por debajo de los 2 años, la gravedad de la DA al debut, los antecedentes familiares de DA y la presencia de otras comorbilidades atópicas como las alergias alimentarias, el asma o la rinoconjuntivitis alérgica se han asociado con un curso más persistente de manera consistente en distintos estudios clínicos[30,34–39]. El bajo nivel socioeconómico, el sexo femenino y la raza no caucásica también han sido descritos como factores predictores de persistencia[23,31].

Además de la DA infantil que persiste más allá de la adolescencia, en hasta 1 de 4 adultos con DA la enfermedad debuta precisamente en la edad adulta[40–42]. Es más, en el trabajo de *Tanei et al.,* que incluye 60 pacientes con DA mayores de 60 años, 40 pacientes

(66.7%) refirieron un debut de la DA en la senectud[43]. Por tanto, cada vez se va asentando más la noción de la DA como una enfermedad heterogénea con múltiples trayectorias y fenotipos posibles en función de la edad de comienzo y de su persistencia, desterrando la noción de la DA como una enfermedad propia de la edad infantil[23,36]. La Figura 2 ofrece una representación esquemática de los posibles cursos de la enfermedad.

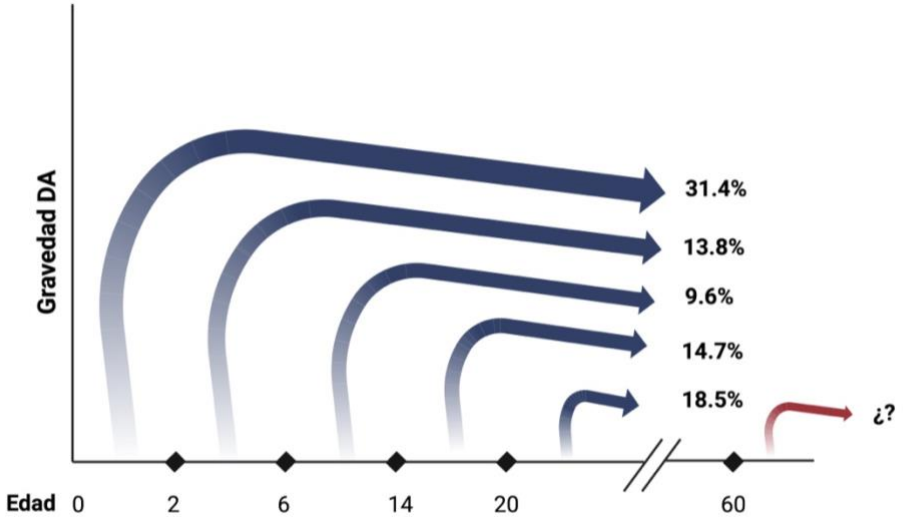

Figura 2: Cursos clínicos de la DA de acuerdo al estudio de Garmhausen et al.[39], que se realiza un análisis retrospectivo de la historia de la enfermedad en 725 adolescentes y adultos con DA. Como puede comprobarse, el grupo más numeroso es el de sujetos con debut precoz y persistencia en la edad adulta. Además, un porcentaje significativo debuta por encima de los 20 años. El debut más allá de los 60 no se evalúa, pero podría ser importante de acuerdo al trabajo de Tanei et al. comentado en el texto[43].

1.5. Etiopatogenia

La DA es una enfermedad con una etiopatogenia compleja de la que aún existen múltiples puntos por dilucidar. Surge de una compleja interacción entre el fallo de la barrera cutánea y la desregulación inmunitaria, con un papel importante de la disbiosis y de distintos factores ambientales y genéticos[2,24,44]. De hecho, la tasa de concordancia en gemelos monocigóticos llega hasta el 77%, siendo del 15% en gemelos dicigóticos[45]. Dentro de los factores genéticos, las mutaciones en el gen de la filagrina parecen suponer el factor de riesgo de mayor peso. Su pérdida de función incrementa de 3 a 5 veces el riesgo de sufrir DA, asociándose a la coexistencia de asma y alergias alimentarias y a formas más graves de la enfermedad[2,23,46].

Fallo de la barrera epidérmica

La disfunción de la barrera epidérmica en la DA se caracteriza por una menor expresión de marcadores de diferenciación terminal, como la filagrina o la loricrina, así como por cambios en su composición lipídica, con una menor longitud de las cadenas de ceramidas, un aumento de los ácidos grasos libres monoinsaturados de cadena corta y un aumento del sulfato de colesterol. Además, parece existir una desregulación en la producción de péptidos antimicrobianos[2,44,46]. Todos estos cambios no están presentes en todos los pacientes, y la intensidad en la que aparecen también es variable, estando influidos por factores como la genética, la edad o distintas alteraciones inmunológicas. En cualquier caso, condicionan un aumento de la pérdida transepidérmica de agua y una mayor permeabilidad cutánea, lo que favorece la penetración de agentes externos (antígenos, alérgenos, polución, etc.)[47].

Desregulación inmunitaria

Los agentes externos que penetran la barrera cutánea por el fallo de la misma pueden producir daño en los queratinocitos, ante lo cual dichas células liberan distintas "alarminas" epidérmicas, como la interleucina (IL)-25, la IL-33 o la linfopoyetina estromal tímica (TSLP). Estas alarminas inducen la activación de células dendríticas epidérmicas y de células linfoides innatas (CLI) tipo 2, que producen IL-5 e IL-13 y activan y reclutan eosinófilos y linfocitos T-helper(Th) 2[2,44]. La polarización local hacia una respuesta inmune Th2 ha demostrado, a su vez, tener importantes efectos sobre la barrera cutánea, reduciendo la expresión de filagrina, loricrina o involucrina, aumentando la producción de proteasas e inhibiendo la expresión de péptidos antimicrobianos, lo que incrementa el fallo en la barrera cutánea y se asocia a disbiosis[46,48,49]. El picor y el rascado relacionado también con la activación de este eje contribuiría a la perpetuación de ambos procesos[44]. De hecho, la piel de los pacientes con DA muestra una marcada alteración del microbioma cutáneo, con un incremento de la colonización por cepas patógenas de *S.aureus*[50]. Esta disbiosis incrementa el fallo de la barrera, acrecienta la respuesta inmune local y parece favorecer las respuestas Th2[46]. Una prueba de la compleja interacción ante la que nos hallamos (disfunción de la barrera cutánea-inmunidad Th2-disbiosis) es el hecho de que el dupilumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra las principales citoquinas de este eje (IL-4 e IL-13), ha demostrado no sólo una regulación a la baja de las citoquinas y quimiocinas relacionadas con el mismo, sino también una mejora paralela de la barrera cutánea y reversiones parciales de la disbiosis[51–53]. Además, la polarización

Th2, junto con el aumento de la absorción percutánea de alérgenos, favorece el desarrollo sensibilizaciones IgE mediadas y la aparición de otras enfermedades alérgicas en lo que tradicionalmente se ha denominado "marcha atópica"[54].

No obstante, si bien las lesiones de DA están fundamentalmente dirigidas por respuestas Th2, con una sobreproducción de importantes citoquinas y quimiocinas relacionadas con este eje (IL-4, IL-5, IL-13, quimiocina (C-C) motif ligando -CCL-17, CCL18 y CCL22), distintos estudios de proteómica y transcriptómica en piel y sangre de estos pacientes han permitido ampliar el número de vías inmunitarias implicadas en su patogenia, con una sobreproducción también de moléculas Th22 (IL-22) y una activación variable de los ejes Th1 y Th17[55–58]. De este modo, en las lesiones agudas, definidas como aquellas con menos de 72 horas de evolución, encontramos fundamentalmente sobreexpresión de citoquinas Th2 y Th22, mientras que en las lesiones en fase crónica, además de los mencionados ejes, encontramos una regulación al alza de moléculas Th1[44,55]. La Figura 3 ofrece un resumen de la etiopatogenia y las vías inmunológicas activadas.

Por último, esta variabilidad en la activación inmunológica, junto con las variaciones en las alteraciones de la barrera cutánea, ha permitido caracterizar distintos endofenotipos de DA en base a variables como la edad del paciente, la raza, o los niveles de IgE. En este sentido, la DA en la edad pediátrica se caracteriza por una fuerte activación Th2, Th22 y Th17, con una ausencia de participación Th1 y un defecto en la barrera cutánea fundamentalmente mediado por alteraciones lipídicas, con filagrina preservada[44,59,60]. En cambio, la DA en el adulto se caracteriza por una mayor sobreexpresión Th1, con disminución en la expresión de filagrina[61]. En la DA del anciano, la activación de las vías Th1 y Th17 se incrementa, con una disminución paralela de Th2 y Th22 y una menor alteración de la barrera cutánea[44,62]. *Facheris et al.* han publicado recientemente un trabajo muy interesante en el que van un paso más allá y no sólo tratan de caracterizar la expresión de la DA a distintas edades, sino que exploran si existen diferencias entre la enfermedad que comienza en la infancia y aquella que comienza en la edad adulta, la cual como hemos comentado suscita un interés creciente. La DA de inicio adulto mostró una menor alteración de la barrera cutánea y una menor sobreexpresión Th2/Th22 que la DA de inicio pediátrico, con una activación Th1 marcadamente superior[63]. La progresiva descripción de estos endofenotipos de DA supone un avance más hacia la medicina

personalizada, pudiendo tener importantes implicaciones no sólo en el tratamiento sino también en las comorbilidades de estos enfermos[64].

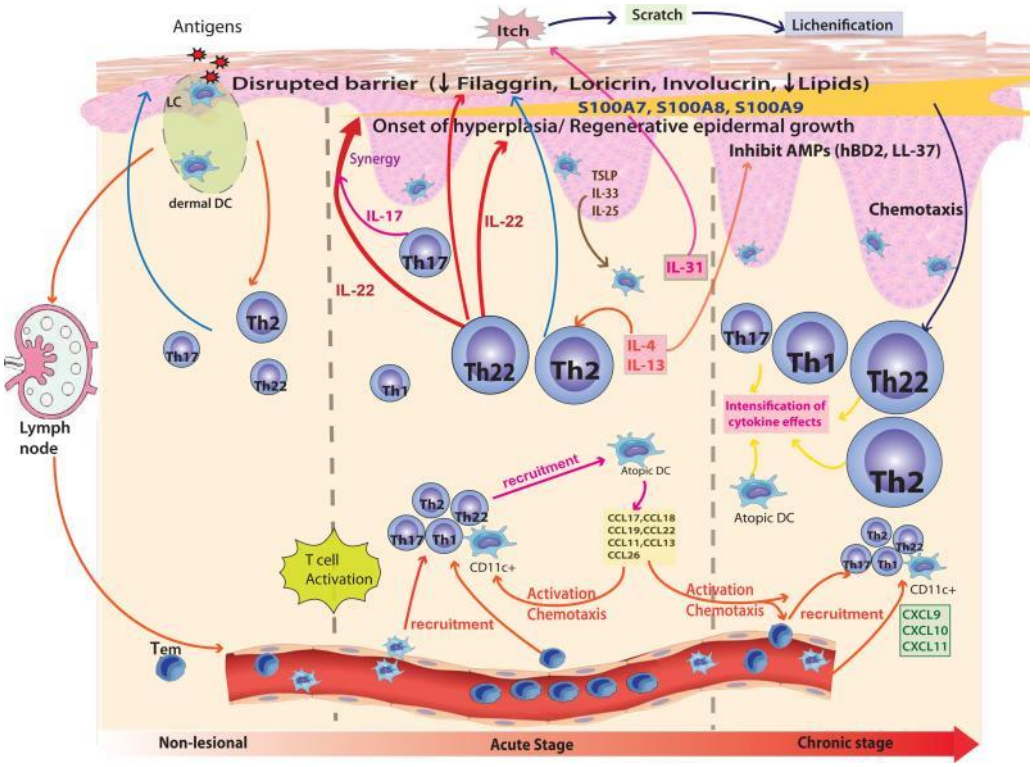

Figura 3: Etiopatogenia de la DA, con las vías inmunológicas activadas en las distintas fases. Tomada de *Leung y Guttman-Yassky*[65]. El fallo en la barrera cutánea favorece la absorción de antígenos, que inducen respuestas Th2 a través de la activación de las células dendríticas dérmicas. La activación inmune Th2 y Th22 induce una hiperplasia epidérmica, especialmente en fase crónica, y empeora el fallo de la barrera epidérmica. La IL-31, favorece el picor, el rascado y la liquenificación de las lesiones. Además, podemos ver como en fase crónica la inmunidad Th1 adquiere más relevancia.

1.6. Comorbilidades

Tradicionalmente, la DA se ha asociado con otras enfermedades del espectro atópico, especialmente con la presencia de asma, rinitis alérgica y alergias alimentarias. De hecho, en pacientes con DA, la prevalencia global de rinitis, asma o ambas es del 40.5%, 25.7% y del 14.2%, respectivamente[66,67]. Este riesgo parece estar modulado por la gravedad de la enfermedad. En un estudio transversal de base poblacional, el riesgo relativo (RR) de asma para formas graves fue de 2.38 (intervalo de confianza [IC] 95% 1.91-2.85), mientras que en formas moderadas (RR 1.94, 95% IC 1.66-2.21) y leves (RR 1.34, 95% IC 1.12-1.56) la fuerza de asociación fue menor[68,69]. Por su parte, la prevalencia de alergia alimentaria se sitúa en torno al 11% en adultos, pudiéndose encontrar cifras aún mayores en DA infantil[70].

Como ya adelantamos en el apartado anterior, la aparición secuencial de estas comorbilidades atópicas (alergia alimentaria, asma y rinitis alérgica) se ha denominado clásicamente como "marcha atópica". Sin embargo, sólo un subgrupo de pacientes con DA desarrollan estos cuadros, fundamentalmente aquellos con formas extrínsecas (elevación de IgE), de inicio temprano y con un curso de la enfermedad persistente y/o grave[2,4]. Además, varios estudios longitudinales han puesto de manifiesto como, en pacientes con varias comorbilidades atópicas, la DA no precede frecuentemente al resto de condiciones atópicas, sugiriendo que, más allá del fallo en la barrera cutánea, distintos factores genéticos y ambientales compartidos podrían estar en el fondo de esta asociación[71,72]. Finalmente, la relación de la DA con otras entidades encuadradas dentro de la inmunidad Th2, como la poliposis nasal o la esofagitis eosinofílica, ha sido menos estudiada. La evidencia es en general débil y son cuadros con una frecuencia global menor, pero en cualquier caso su prevalencia parece encontrarse incrementada en sujetos con DA[73,74].

La afectación ocular también se ha reportado tradicionalmente dentro de las comorbilidades de la enfermedad que nos ocupa. De hecho, cuadros como el queratocono, la conjuntivitis recurrente o el desarrollo de una catarata subcapsular anterior se incluyen como criterios menores dentro de los criterios diagnósticos de DA de Hanifin y Rajka[9]. La blefaritis (22%), el ojo seco (9.1%) y la queratitis (1.4%) también son comunes en estos pacientes[69]. Dada la disfunción de la barrera cutánea, la alteración del microbioma y la desregulación inmunitaria, la DA se asocia a una mayor tasa de infecciones cutáneas, así como a una mayor gravedad de las mismas. Las más frecuentes son aquellas causadas por *S. aureus*, las cuales parecen depender de la gravedad de la enfermedad. La presencia de abscesos múltiples por este microorganismo es una complicación clásica, y su presencia debe hacer sospechar que el paciente puede presentar una DA de base. El *eccema herpeticum*, causado por el virus herpes simple tipo I en áreas con eccema grave/recalcitrante, es otra de las complicaciones más reconocidas, así como las infecciones por molusco contagioso o por virus del papiloma humano (en forma de verrugas)[2].

Sin embargo, en las últimas décadas el espectro de comorbilidades relacionadas con la atopia se ha ampliado considerablemente, reforzando su carácter sistémico. Los pacientes

con DA presentan una probabilidad de presentar alopecia areata hasta 10 veces mayor que la población general, especialmente en formas graves. Su relación con el vitíligo, que puede aparecer en áreas frecuentemente afectadas por eccema, se encuentra también más que establecida[69,75,76]. Otras enfermedades autoinmunes que han sido reportadas con más frecuencia en estos pacientes son la urticaria crónica, la enfermedad inflamatoria intestinal, la celiaquía, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la tiroiditis de Hashimoto[69]. La presencia de una predisposición genética común entre la DA y estas entidades podría ser responsable en parte de estas asociaciones. De hecho, en un estudio danés, la presencia de DA se asoció con un riesgo 2.5 veces superior de presentar cualquier trastorno autoinmune[77].

Por otra parte, el impacto de la DA sobre la salud mental está recibiendo cada vez más atención. Dos meta-análisis al respecto ponen de manifiesto cómo los pacientes con esta enfermedad tienen tasas significativamente más elevadas de depresión, ansiedad e ideación suicida que la población general, especialmente aquellos sujetos con formas moderadas-graves[78,79]. Tanto es así que en uno de los meta-análisis referidos, hasta 1 de cada 5 sujetos con DA (20.1%) tuvieron depresión, y en casi el 30% se reportó el uso de antidepresivos[79]. El prurito intenso, las alteraciones del sueño y la calidad de vida y el aislamiento social que presentan estos pacientes podría estar detrás de estas asociaciones. Por otra parte, son varios los factores de riesgo de osteoporosis y fracturas relacionados con la DA, como la inactividad física, el tabaquismo, la inflamación sistémica o el uso de corticoides. De hecho, aunque por el momento son pocos los estudios al respecto, una reciente revisión sistemática halla un leve aumento del riesgo de fracturas mayores y un incremento del doble del riesgo de osteoporosis y osteopenia[80]. El posible aumento del riesgo de cáncer también es objeto de un interés cada vez mayor, sobre todo a la luz de la inflamación sistémica y del frecuente uso de inmunomoduladores en estos pacientes. Si bien parece existir un aumento del riesgo de tumores cutáneos, especialmente en sujetos con déficit de filagrina, su asociación con otros tipos de cáncer es contradictoria y débil[69,81–83]. Finalmente, recientemente se ha relacionado a la DA con un potencial aumento de enfermedad cardiovascular (ECV). Esta relación, objeto de la presente tesis, es objeto de un intenso debate entre la comunidad científica, no sólo por la relación en sí, sino también por los factores etiopatogénicos (inflamación sistémica vs estilo de vida) que podrían encontrarse tras la misma.

2. Dermatitis atópica y enfermedad cardiovascular

2.1. Dermatitis atópica y eventos cardiovasculares

Como ya hemos adelantado, en la última década varios estudios epidemiológicos han puesto el foco en la posible asociación entre la DA y la ECV. *Su VY et al.* publicaron en 2014 un estudio de cohortes retrospectivo utilizando una base de datos del *National Health Research Institute* de Taiwán. Se incluyeron un total de 20.323 pacientes con DA y 20.323 controles apareados por edad, sexo, fecha de inclusión en la base y comorbilidades. La incidencia de ictus en pacientes con DA fue significativamente superior, incluso tras ajustar por edad, sexo, medicación cardioprotectora y múltiples factores de riesgo cardiovascular (FRCV) (*hazard ratio* [HR] 1.33, IC 95%; 1.12-1.59)[84]. Un año más tarde, *Silverberg et al.* analizan tres registros estadounidenses (datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* -NHANES- de 2005-2006 y del *National Health Interview Survey* -NHIS- de 2010 y de 2012). La DA se asoció en modelos ajustados por otras comorbilidades atópicas y FRCV con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica en los 3 registros. El riesgo de ictus se mantuvo tras ajustar por las mencionadas variables en los registros de NHIS, pero su relación con la DA se perdió, concretamente tras ajustar por FRCV, en el registro NHANES[85].

Esta discordancia en los efectos de la DA sobre el riesgo de ictus entre los datos de los 3 registros del estudio anterior es sólo el principio de la controvertida relación que abordamos. De hecho, a pesar de los múltiples trabajos publicados posteriormente sobre este tema, seguimos sin contar con un consenso amplio sobre la relación entre DA y enfermedad cardiovascular. En 2016, *Andersen et al.* publican un estudio de cohortes también basado en un registro poblacional, en este caso danés. En dicho trabajo, la DA grave, definida como aquella tratada con fármacos sistémicos, se asoció con un mayor riesgo de ictus y de muerte de origen cardiovascular ajustando por edad y sexo. No obstante, dicha relación se perdió para todos los *outcomes* en modelos con un ajuste más exigente, incluyendo variables como el estado socioeconómico o la presencia de DM, hipertensión arterial o tabaquismo, entre otros. Este hecho llevó a estos autores a hipotetizar que quizá el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares, hasta entonces atribuido a la propia enfermedad, podría deberse a la distorsión en los hábitos de vida tan común en los enfermos con atopia. Además, no se encontró un mayor riesgo de IAM, y las formas leves de la enfermedad no se asociaron con ninguno de los *outcomes*

anteriormente referidos[86]. La controversia llega hasta el punto de que, en un estudio publicado por *Drucker et al*., que incluye una cohorte canadiense compuesta por 21.379 pacientes con DA y 237.740 controles, la presencia de DA fue incluso un factor protector para el desarrollo de IAM y de ictus[87]. No obstante, más allá del considerable tamaño muestral del trabajo, sus problemas metodológicos son notables, especialmente la definición de DA utilizada. Se basó en el auto-reporte del paciente en base a la cuestión: "*¿ha recibido en alguna ocasión un diagnóstico de eccema?*". La pregunta puede mostrar una gran sensibilidad para detectar DA, pero sin duda su especificidad es baja y condiciona que dentro del grupo de estudio se incluyan pacientes con muchas otras patologías que pueden cursar con eccemas, como la dermatitis de contacto. La validez del trabajo, al menos desde este punto de vista, podría ser cuestionable.

El resto de estudios al respecto se resumen en las Tablas 1 y 2. A pesar de las controversias comentadas, si miramos con detenimiento dichos trabajos, podemos observar cómo la mayoría de los mismos muestran asociaciones entre la DA y al menos un evento cardiovascular mayor (ictus, cardiopatía isquémica/IAM). En muchos de ellos, además, la asociación se mantiene en modelos con un ajuste exigente. No obstante, es cierto que podemos acusar, valorando todos los resultados de una manera conjunta, una relativa falta de consistencia, en el sentido de que el tipo de evento con el que se asocia la enfermedad que nos ocupa es variable dentro de cada trabajo.

Autores, año	País	n	Eventos cardiovasculares, medida de asociación cruda (IC 95%)	Eventos cardiovasculares, medida de asociación ajustada (IC 95%)
Silverberg, 2015[85λ]	EEUU	**NHANES 2005-2006:** 4.970 sujetos	***NHANES*** **-CI OR 2.57 (1.45–4.53)** -Angina OR 1.87 (0.98–3.57) **-IAM OR 2.59(1.35-4.96)** **-ICC OR 2.37(1.27-4.41)** -Ictus 0.76 (0.31-1.86)	***NHANES*** **-CI OR 1.96 (1.02-3.77)** -Angina OR 1.35 (0.55-3.28) -IAM OR 1.98 (0.96-4.12) -ICC OR 1.01 (0.40-2.57) -Ictus OR 0.61 (0.21-1.80)
		NHIS 2010: 27.157 sujetos	***NHIS 2010*** **-CI OR 1.48 (1.22-1.80)** **-Angina OR 1.87 (1.44-2.42)** **-IAM OR 1.73 (1.39-2.16)** **-Ictus OR 1.61 (1.27-2.05)**	***NIHS 2010*** **-CI OR 1.38 (1.12-1.70)** **-Angina OR 1.73 (1.30-2.31)** **-IAM OR 1.48 (1.15-1.90)** **-Ictus OR 1.35 (1.05-1.89)**
		NHIS 2012: 34.525 sujetos	***NIHS 2012*** **-CI OR 1.36(1.09-1.69)** **-Angina OR 1.73(1.18-2.54)** **-IAM OR 1.33 (1.03-1.70)** **-Ictus OR 1.63 (1.27-2.09)** **-EAP OR 1.92 (1.67-2.21)**	***NIHS 2012*** **-CI OR 1.32 (1.04-1.66)** **-Angina OR 1.77(1.20-2.61)** -IAM OR 1.26 (0.96-1.64) **-Ictus OR 1.73 (133.2.25)** **-EAP OR 1.90 (1.62-2.22)**
Drucker et al., 2016[88]	EEUU	**DA:** 7.916 **Controles:** 70.786	-IAM OR 0.97 (0.69-1.36) **-Ictus OR 1.38 (1.03-1.85)**	-IAM OR 0.91 (0.65-1.28) -Ictus OR 1.31 (0.98-1.76)
Standl et al.2017[89]*	Alemania	**DA:** 36.606 **Controles:** 1.144.072	**-Angina RR 1.34 (1.28-1.41)** - IAM RR 0.98 (0.90-1.05) **- Ictus RR 1.06 (1.01-1.11)** **- EAP RR 1.16 (1.12-1.19)**	**-Angina RR 1.32 (1.26-1.38)** • **Leve RR 1.18 (1.08-1.29)** • **Grave RR 1.57 (1.43-1.74)** -IAM RR 0.98 (0.91-1.06) • Leve RR 0.95 (0.82-1.09) • Grave RR 1.12 (0.94-1.33) -Ictus RR 1.05 (1.00-1.11) • Leve RR 1.03 (0.94-1.12) • Grave RR 1.08 (0.96-1.21) **-EAP RR 1.16 (1.13-1.20)** • **Leve RR 1.15 (1.09-1.22)** • **Grave RR 1.26 (1.17-1.35)**
Drucker et al. 2017[87]	Canadá	**DA:**21.379 **Controles:** 237.740	-Ictus OR 0.81 (0.68-0.97) -IAM OR 0.82 (0.72-0.95)	- Ictus OR 0.79 (0.66-0.95) - IAM OR 0.87 (0.75-1.00)
Egeberg et al. 2017[90]	Dinamarca	**DA**:7.937 pacientes **Controles:** 79.370	No ofrecidas	-IAM OR 1.10 (0.92-1.33) • Leve OR: 0.88 (0.63-1.23) • Grave OR: 1.23 (0.98-1.54) **-Ictus OR 1.52 (1.32-1.74)** • Leve OR 1.23 (0.94-1.60) • **Grave OR 1.45 (1.19-1.77)**
Kwa et al. 2017[91]	EEUU	**DA:**164.868	**-ICC OR 1.10 (1.07-1.13)**	**-ICC OR 1.03 (1.01-1.06)**

		Controles: 72.274.263	**-EAP OR 1.18 (1.14-1.22)** -IAM OR 0.56 (0.53-0.58) -Ictus OR 0.74 (0.71-0.77)	**-EAP OR 1.07 (1.04-1.11)** -IAM OR 0.52 (0.49-0.55) -Ictus OR 0.71 (0.67-0.74)
Treudler et al., 2018[92]	Alemania	**DA:** 372 **Controles:**9.109 controles	No ofrecida	-CI OR 1.6 (0.8-3) -IAM OR 0.5 (0.2-1.6) -Ictus OR 1.3 (0.6-2.9)
Sicras-Mainar et al., 2018[93δ]	España	**DA:** 6186	**-CI: DA leve 2.5% vs moderada 5.2% vs grave 10.0%** **-Ictus: DA leve 4.5% vs moderada 7.6% vs grave 16.6%** **-Evento cardiovascular: DA leve 6.6% vs moderada 10.9% vs grave 22.9%**	**-Eventos cardiovascular: β 0.087**
Smith et al., 2023[94]	EEUU	**DA:** 2163 **Controles:** 27.141	**-Angina OR 1.72 (1.27-2.33)** -IAM OR 1.04 (0.80-1.37) -CI OR 1.16 (0.94-1.43)	**-Angina OR 1.62 (1.16-2.24)** -IAM OR 1.09 (0.80-1.47) **-CI OR 1.35 (1.06-1.72)**

Tabla 1: Estudios epidemiológicos transversales sobre la asociación de adultos con DA con eventos cardiovasculares. λ: El estudio de Silverberg incluye datos de tres bases administrativas basadas en encuestas (National Health and Nutrition Examination Survey -NHANES – 2005-2006 y Natitional Health Interview Survey -NHIS- de 2010 y 2012), y la *n* de sujetos con DA y controles varía para cada outcome, se ofrece muestra total; *Sólo se ofrecen resultados de cohorte AOK/Plus; δ: Sicras-Mainar et al. realizan un estudio en el que sólo incluyen pacientes con DA, estratificados por gravedad. El valor β es resultado de un análisis de regresión lineal multivariable; CI: Cardiopatía isquémica; DA: Dermatitis atópica; EAP: Enfermedad arterial periférica; IC: Intervalo de confianza; ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva; IAM: Infarto agudo de miocardio; OR: Odds ratio; RR: riesgo relativo. Se ofrecen en negrita aquellos resultados estadísticamente significativos.

Autor, Año	País	n	Eventos cardiovasculares, medida de asociación cruda (IC 95%)	Eventos cardiovasculares, medida de asociación ajustada (IC 95%)
Su et al. 2014[84]	Taiwán	**DA:**20.323 **Controles:**20323	**-Ictus HR 1.29 (1.09 – 1.54)** -IAM no ofrecido -ICC no ofrecida	**-Ictus HR 1.33 (IC 1.12-1.59)** • **Leve HR 1.20 (1.00-1.45)** • **Grave HR 1.71 (1.15-2.56)** -IAM HR 1.31 (0.88-1.95) **-ICC HR 1.46 (1.10-1.93)**
Andersen et al. 2016[86]	Dinamarca	**DA:** 29.425 **Controles:** 14.5372	-IAM • Leve IRR 0.82 (0.66-1.02) • Grave IRR 1.39 (0.95-2.03) -Ictus • Leve IRR 0.92 (0.78-1.11) • **Grave: IRR 1.51 (1.08-2.10)** -Muerte CV • Leve IRR 0.97 (0.82-1.15) • **Grave IRR 1.46 (1.07-2.02)** -Endpoint compuesto: • Leve IRR 0.92 (0.82-1.04) • **Grave IRR 1.53 (1.23-1.91)**	-IAM • Leve IRR 0.73 (0.59-0.91) • Grave IRR 1.06 (0.72-1.56) -Ictus • Leve IRR 0.82 (0.68-0.98) • Grave IRR 1.19 (0.85-1.65) -Muerte CV • Leve IRR 0.71 (0.60-0.84) • Grave IRR 1.06 (0.77-1.46) -Endpoint compuesto: • Leve IRR 0.80 (0.70-0.90) • Grave IRR 1.17 (0.94-1.46)
Riis et al., 2016[95]	Dinamarca	**DA:**4.814 **Controles:** 48.396	**-IAM HR 1.79 (1.25-2.57)** • **Grave HR 2.38 (1.26-4.50)**	**IAM HR 1.74 (1.21-2.49)** • **Leve HR 1.58 (1.02-2.45)** • **Grave HR 2.40 (1.27-4.45)**
Standl et al.2017*[89]	Alemania	**DA:** 33.816 **Controles:** 1.180.317	**-Angina RR 1.18 (1.13-1.23)** - IAM RR 1.05 (0.98-1.12) **- Ictus RR 1.03 (0.98-1.07)** **- EAP RR 1.13 (1.09-1.17)**	**-Angina RR 1.17 (1.12-1.23)** • Leve HR 0.93 (0.84-1.03) • **Grave RR 1.37 (1.25-1.49)** -IAM RR 1.05 (0.99-1.12) • Leve RR 0.92 (0.80-1.05) • Grave RR 1.08 (0.95-1.22) -Ictus RR 1.02 (0.98-1.07) • Leve RR 0.92 (0.84-1.01) • Grave RR 1.06 (0.98-1.16) **-EAP RR 1.15 (1.11-1.19)** • Leve RR 0.99 (0.92-1.07) • **Grave RR 1.30 (1.22-1.40)**
Sung et al., 2017[96]	Taiwán	**DA** 15.103 **Controles** 604.12	**-Ictus HR 1.25 (1.13-1.39**	**-Ictus HR 1.17 (1.06-1.30)**
Silverwood et al., 2018[97λ]	Inglaterra	**DA**: 387.439 **Controles:** 1.528.477	**-IAM HR 1.10 (1.05-1.15)** **-Angina inestable HR 1.22 (1.14-1.31)** **-ICC HR 1.21 (1.16-1.26)** **-FA HR 1.12 (1.08-1.16)**	-IAM HR 1.04 (0.96-1.13) • Leve HR 1.00 (0.91-1.10) • **Grave HR 1.37 (1.12-1.68)** **-Angina inestable HR 1.17 (1.03-1.32)** • Leve HR 1.19 (1.04-1.37) • **Grave HR 1.41 (1.02-1.95)** **-ICC HR 1.17 (1.08-1.28)** • **Leve HR 1.12 (1.02-1.24)** • **Grave HR 1.67 (1.36-2.05)** -FA HR 1.07(1.00-1.15) • Leve HR 1.02 (0.95-1.10)

			-Ictus HR 1.07 (1.03-1.12) **-Muerte CV HR 1.07 (1.03-1.11)**	• **Grave HR 1.35 (1.14-1.59)** -Ictus HR 1.08 (1.00-1.16) • Leve HR 1.06 (0.97-1.15) • Grave HR 1.20 (0.99-1.46) -Muerte CV HR 0.96 (0.89-1.03) • **Leve HR 0.90 (0.83-0.98)** • **Grave HR 1.30 (1.10-1.53)**
Ivert et al., 2019[98]	Suecia	**DA:** 104.832 **Controles:** 1.022.435	**-Angina OR 1.18 (1.13-1.23)** **-IAM OR 1.10 (1.04-1.15)** **-Ictus OR 1.07 (1.02-1.13)** -Muerte CV 1.00 (0.92-1.09)	**-Angina OR 1.13 (1.08-1.19)** • **Leve OR 1.13 (1.08-1.19)** • **Grave OR 1.11 (1.01-1.24)** **-IAM OR 1.07 (1-02-1.12)** • **Leve OR 1.07 (1.02-1.13)** • Grave OR 1.03 (0.92-1.15) -Ictus OR 1.04 (0.99-1.09) • Leve OR 1.00 (0.94-1.06) • **Grave OR 1.19 (1.07-1.33)** -Muerte CV OR 1.01 (0.93-1.10) • Leve OR 0.99 (0.90-1.10) • Grave OR 1.04 (0.88-1.23)
Nishida et al. 2019[99ϕ]	Japón	90.035 sujetos - "Rara vez" o "a veces": 79.730 - "A menudo": 5369	-Muerte CV HR 1.11 (1.00-1.24) **-Muerte por CI HR 1.39 (1.12-1.72)** -Muerte por ICC HR 1.14 (0.88-1.48) -Muerte por arritmias HR 1.15 (0.76-1.76) -Muerte por ictus HR 1.03 (0.87-1.22) -Muerte por disección aneurismática HR 1.06 (0.59-1.89)	-Muerte CV HR 1.06 (0.95-1.19) **-Muerte por CI HR 1.30 (1.05-1.61)** -Muerte por ICC HR 1.11 (0.85-1.43) -Muerte por arritmias HR 1.12 (0.74-1.72) -Muerte por ictus HR 0.98 (0.83-1.17) -Muerte por disección aneurismática HR 1.01 (0.56-1.82)
Rhee et al. 2021[100γ]	Corea del Sur	**DA:**38.223 **Controles:** 9.510.716	**-Muerte por cualquier causa HR 1.66 (1.59-1.73)** • **DA + asma HR 5.49 (3.69-6.42)** **-IAM HR 1.51 (1.40-1.63)** • **DA + asma HR 4.01 (2.94-5.47)**	**- Muerte por cualquier causa HR 1.15 (1.10-1.20)** • **DA + asma HR 1.71 (1.46-2.00)** **-IAM HR 1.14 (1.06-1.24)** • **DA + asma HR 1.57 (1.15-2.16)**
Lee et al. 2023 [101]	Corea del Sur	**DA:**40.512 **Controles:**40.512	**-Enfermedad CV[φ] HR 1.46 (1.37-1.55)** **- Angina HR 1.54 (1.41-1.68)** **- IAM HR 1.45 (1.20-1.76)** **- Ictus HR 1.37 (1.24-1.51)** ***DA GRAVE VS LEVE*** **-Enfermedad cardiovascular HR 1.67 (1.53-1.82)** **-Angina HR 1.77 (1.56-2.00)** **-IAM HR 1.74 (1.32-2.29)** **-Ictus HR 1.56 (1.36-1.80)**	**-Enfermedad cardiovascular HR 1.42 (1.33-1.52)** **-Angina HR 1.49 (1.36-1.63)** **-IAM HR 1.40 (1.15-1.70)** **- Ictus HR 1.30 (1.18-1.44)** ***DA GRAVE VS LEVE*** **-Enfermedad cardiovascular HR 1.62 (1.48-1.77)** **-Angina HR 1.70 (1.50-1.93)** **-IAM HR 1.63 (1.23-2.15)** **-Ictus HR 1.45 (1.26-1.67)**

Wan et al. 2023[102]	Reino Unido	**DA:** 625.083 **Controles:** 2.678.888	No proporcionados	-IAM HR 1.00 (0.97-1.02) • Leve HR 0.96 (0.93-1.00) • **Grave HR 1.27 (1.15-1.39)** **-Ictus HR 1.04 (1.02-1.06)** • **Leve HR 1.03 (1.01-1.06)** • **Grave HR 1.21 (1.13-1.30)**

Tabla 2: Estudios epidemiológicos longitudinales sobre la asociación de adultos con DA con eventos cardiovasculares. *Sólo se ofrecen resultados de cohorte AOK/Plus; **λ**: Los intervalos de confianza en el estudio de *Silverwood et al.* son al 99%; **ϕ:** En el estudio de *Nishida et al.*, la muestra se divide en sujetos que tienen eccemas "a menudo" (grupo de DA) y en sujetos que los tienen "rara vez" o "a veces", sin haber grupo control como tal; **γ:** En el trabajo de *Rhee et al.*, se realiza un análisis estratificado no por gravedad sino por comorbilidad, concretamente por la coexistencia de asma, que se asocia a formas más graves de DA.; **φ:** Angina, IAM, ictus isquémico, ictus hemorrágico, revascularización cardíaca; CI: Cardiopatía isquémica; CV: Cardiovascular; DA Dermatitis atópica; EAP: Enfermedad arterial periférica; IC: Intervalo de confianza; ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva; IAM: Infarto agudo de miocardio; IRR: Incidence Rate Ratio; HR: Hazard ratio; OR: Odds ratio; RR: riesgo relativo. Los resultados significativos se ofrecen en negrita.

Existen 2 meta-análisis que han abordado este tema. El primero de ellos se publicó en 2018. Se incluyeron tanto estudios de cohortes como transversales, analizando un total de 15 publicaciones y 3.701.199 sujetos. La DA se asoció con un mayor riesgo de ictus (HR 1.15, IC 95% 1.08-1.22) y de IAM (HR 1.13, IC 95% 1.02-1.24). Además, se realizaron varios análisis estratificados que arrojaron resultados interesantes. En primer lugar, la asociación de la DA con los mencionados eventos cardiovasculares se mantuvo en los estudios de cohortes y no en los transversales. Por otra parte, cuando se estratificó en función de la gravedad de la enfermedad, sólo las formas moderadas y/o graves mantuvieron dichas asociaciones[103]. Apenas un año más tarde se publica un nuevo meta-análisis, siendo 17 los estudios incluidos en esta ocasión. El análisis de los trabajos transversales tampoco reveló ninguna asociación de la DA con IAM (6 estudios, OR 1.04, IC 95% 0.71-1.54), con ictus (6 estudios, OR 1.18. IC 95% 0.83-1.66) o con insuficiencia cardíaca (2 estudios, OR 1.32 IC95% 0.70-2.48). Se objetivó además una importante heterogeneidad entre los trabajos incluidos (I^2 97% para IAM, I^2 96% para ictus). En cambio, en los estudios de cohortes, la DA se asoció tanto con angina (2 estudios, RR 1.18, IC 95% 1.13-1.24), como con ictus isquémico (4 estudios, RR 1.17, IC 95% 1.14-1.20), IAM (4 estudios, RR 1.12, IC 95% 1.00-1.12) e insuficiencia cardíaca (2 estudios, RR 1.25, IC 95% 1.05-1.51). Aunque la heterogeneidad continuó siendo considerable, fue marcadamente inferior que la encontrada en estudios transversales (I^2 64% para IAM,

82% para ictus y 46% para insuficiencia cardíaca). Finalmente, el riesgo de estos eventos cardiovasculares se incrementó con la gravedad de la DA, con un aumento medio del RR de 1.15 entre las formas leves, moderadas y graves[104].

De los resultados de ambos meta-análisis, así como de un análisis de los trabajos resumidos en las Tablas 1 y 2, pueden desprenderse algunas ideas que merece la pena destacar. Una de ellas es el hecho de que en la gran mayoría de trabajos en los que se estratifica por la gravedad de la enfermedad, puede apreciarse un efecto dosis-respuesta de la misma sobre el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares, incluyendo muerte de origen cardiovascular[97,101,102]. Ya en el mencionado estudio de *Su et al.,* el aumento del riesgo de ictus se produjo fundamentalmente a expensas de formas moderadas (HR 1.64, IC 95% 1.23-2.19, p=0.001) y especialmente graves (HR 1.71, IC 95% 1.15-2.56, p=0.008) de DA, presentando los pacientes con formas leves un riesgo similar al de la población general (HR 1.20, IC 95% 1.00-1.45, p=0.052) en modelos ajustados[84]. El estudio de *Andersen et al.* previamente comentado es otro ejemplo de este hecho[86]. Siguiendo este senda, en el trabajo de *Wan et al.* sólo los pacientes con DA grave presentaron un incremento del riesgo de IAM, y si bien tanto las formas leves como las formas moderadas y graves se asociaron con una mayor incidencia de ictus, el riesgo de estos eventos fue un 20% superior en pacientes con formas graves[102]. La gravedad de la DA se establece en la mayor parte de estos trabajos en función de la necesidad de tratamientos sistémicos, que ha demostrado ser un buen marcador de gravedad en otras enfermedades como la psoriasis[105], ocasionalmente complementada con datos de derivación a servicios hospitalarios y de uso de distintas terapias tópicas. *Silverwood et al.* van un paso más allá. Además de encontrar un mayor riesgo de IAM, angina inestable, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte de origen cardiovascular en formas graves de DA, observándose un fuerte efecto dosis-respuesta de la gravedad sobre la incidencia de estos eventos, exploran el efecto que la actividad de la enfermedad tiene sobre los mismos. Esto es especialmente interesante si tenemos en cuenta que la DA es una enfermedad que cursa en muchos pacientes en forma de brotes. Se definió como DA activa aquella con al menos 2 visitas a atención primaria y/o hospitalaria en un periodo de un año. Aquellos pacientes con formas más activas de la enfermedad (>50% del tiempo de seguimiento) presentaron un mayor riesgo de todos los eventos cardiovasculares estudiados cuando se compararon con pacientes con DA inactiva[97].

Otra idea que merece la pena destacar es la gran heterogeneidad de los trabajos que han abordado este tema. Ninguno de los 2 meta-análisis pudieron analizar en profundidad su origen debido al escaso número de estudios incluidos para cada evento cardiovascular. Sin embargo, un análisis al vuelo de los trabajos resumidos en las Tablas 1 y 2 permite apreciar que la heterogeneidad en las poblaciones estudiadas y en los *outcomes* es más que notable, y las variables de ajuste en el análisis estadístico, aunque no reportadas en las tablas, difieren en función del estudio. Además, la variada definición de DA entre los distintos trabajos también podría jugar un papel importante en la heterogeneidad de resultados observada. En muchos de ellos se basa en un diagnóstico recogido por un médico, pero en otros se define en base al auto-reporte del paciente, como hemos ejemplificado anteriormente. La incidencia de eccemas a lo largo de la vida de una persona es muy elevada, no todos ellos están relacionados con la DA y es un cuadro fácilmente confundible con otra dermatosis cutánea, no sólo para el paciente, sino en ocasiones también para compañeros no dermatólogos. Por otra parte, además de problemas con la definición de enfermedad, el auto-reporte por parte del paciente puede comportar dificultades metodológicas a la hora de determinar la gravedad de la enfermedad, y es probable que sesgue la muestra hacia un perfil de DA leve, en contraposición con los trabajos basados en registros médicos, en los que se incluirán pacientes que han necesitado atención por personal sanitario y por tanto con formas, *a priori*, algo más graves de la enfermedad. Esto es especialmente relevante teniendo en cuenta la ya comentada influencia que la gravedad de la DA parece tener sobre la aparición de eventos cardiovasculares en esta población. La diferente composición de los grupos de estudio en cuanto a esta variable, así como los distintos criterios para definir la gravedad en cada uno de ellos, también podrían, bajo esta óptica, haber contribuido a la falta de consistencia de algunos resultados encontrada. Que la heterogeneidad se concentre especialmente en los trabajos transversales puede ser sintomático de que estos trabajos son más vulnerables a los mencionados sesgos, con una mayor propensión a diseños basados en encuestas o en bases administrativas y, por tanto, con una peor definición de la enfermedad y de su gravedad. Además, la recogida de comorbilidades podría ser más limitada, lo que condicionaría de manera importante el ajuste estadístico.

En definitiva, la mayor parte de la evidencia científica de la que disponemos hasta el momento, especialmente la que deriva de estudios de mayor calidad (estudios de cohortes y meta-análisis) parece apoyar la idea de que los pacientes con DA presentan un aumento,

al menos leve-moderado, del riesgo cardiovascular. Sin embargo, este aumento del riesgo parece, si no limitarse al menos acrecentarse, en un subgrupo determinado de pacientes, especialmente en aquellos con formas moderadas-graves de DA.

2.2. Dermatitis atópica y aterosclerosis subclínica

Además de los ya discutidos trabajos basados en la evaluación de eventos cardiovasculares mayores, el estudio de la aterosclerosis subclínica permite detectar la enfermedad cardiovascular en estadios presintomáticos. Se trata de una estrategia especialmente relevante desde una perspectiva preventiva. Sin embargo, también permite estudiar la enfermedad cardiovascular desde otro punto de vista, a través del uso de otras herramientas, esencialmente de aquellas dirigidas a la evaluación directa de placas de ateroma con pruebas de imagen. Si bien el tamaño muestral suele ser más limitado que en los trabajos basados en grandes registros, permiten un mayor control del investigador y una recogida más certera y amplia de las variables del estudio, facilitando la búsqueda de factores etiopatogénicos. A través de este enfoque se ha demostrado la relación de la aterosclerosis subclínica con la resistencia a la insulina[106], con el síndrome metabólico[107] o con distintos marcadores de inflamación sistémica en otras enfermedades inflamatorias crónicas como la psoriasis[108]. A pesar de ello, son muy pocos los trabajos dirigidos a evaluar la prevalencia de aterosclerosis subclínica en DA.

En 2015, *Hjuler et al.* llevan a cabo un estudio transversal en el que incluyeron tres grupos de sujetos: pacientes con psoriasis (n=58), pacientes con DA (n=31) y controles sanos (n=33). Tanto los pacientes con psoriasis como los pacientes con DA presentaron formas moderadas-graves de la enfermedad. La aterosclerosis subclínica fue evaluada a través de un angio-TC coronario con y sin contraste, donde se valoró la presencia de placas, su composición y la estenosis secundaria de la luz coronaria, así como el calcio-score. La edad media de los grupos osciló entre los 47-50.8 años, con una prevalencia de hombres del 69-77%. La mayor prevalencia de un calcio-score > 0 se halló en DA (45.2%), superior a la encontrada en psoriasis (29.8%) y en controles (15.2%), existiendo diferencias significativas entre DA y estos últimos (p=0.01). Algo similar ocurrió con la prevalencia de al menos 1 placa de ateroma (DA 48.1%, psoriasis 38.2%, controles 21.2% p=0.03 DA vs controles). Sin embargo, la prevalencia más alta de un calcio-score > 100, asociado a un elevado riesgo cardiovascular, se encontró en psoriasis (19.3%, frente a sólo un 6.5% en DA), que también presentó la mayor prevalencia de afectación de 3 vasos

o del tronco coronario izquierdo, así como de estenosis coronarias significativas (>70%). Por tanto, a pesar de que la DA presentó la prevalencia más alta de aterosclerosis coronaria, ésta fue predominantemente leve y con escasa extensión, en la mayor parte de los casos con afectación de 1 solo vaso. Otro hallazgo interesante de este trabajo fue que el calcio-score y el número de segmentos coronarios con anomalías luminales se correlacionó con la duración de la DA[109]. Estos hallazgos van en línea con los ya comentados de *Silverwood et al*.[97], sugiriendo que los adultos con una DA grave, de larga duración y con largos periodos de inflamación cutánea podrían tener un especial riesgo de aterosclerosis y/o eventos cardiovasculares.

Al margen del trabajo de *Hjuler et al.,* no hay estudios que evalúen de manera directa placas de ateroma en estos enfermos. Otros trabajos han basado la evaluación de la aterosclerosis subclínica en la medición de marcadores subrogados de la misma. En este sentido, la rigidez aórtica, medida a través de distintos marcadores, se asocia de manera independiente con morbilidad y mortalidad cardiovascular. En un estudio húngaro en el que se incluyen 19 pacientes adultos con DA, predominantemente moderada, y 19 controles sanos, los pacientes con DA presentaron un diámetro aórtico significativamente mayor, así como una mayor rigidez vascular, en términos de un mayor índice de rigidez aórtica y un menor *strain,*, a pesar de que la muestra de sujetos era relativamente joven (mediana de edad 30.5 ± 10.8 años)[110]. Por su parte, la presencia de inflamación aórtica medida con Tomografía por Emisión de Positrones (PET)/Tomografía Computarizada (TC) o con PET/Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se relaciona con células endoteliales activadas e infiltración celular de las placas de ateroma blandas, constituyendo por tanto un posible marcador de desarrollo y progresión de la aterosclerosis. *Ungar et al.* utilizaron PET/RMN en un estudio de casos y controles en el que incluyeron 27 adultos con DA (edad media 39 años, atopia grave) y 12 controles sanos (edad media 38 años). El grupo de pacientes con DA presentó una inflamación vascular a nivel de la carótida derecha significativamente superior con respecto a los controles. También mostraron más inflamación a nivel aórtico, con tendencia a la significación estadística (p=0.057). Además, la gravedad de la enfermedad se correlacionó con la inflamación a nivel aórtico y a nivel de la carótida derecha[111].

Un estudio coreano posterior profundiza algo más sobre este tema valorando si el tratamiento con dupilumab podría disminuir la inflamación a nivel aórtico. En este caso,

los autores emplean 18-F-fludesoxiglucosa (^{18}F-FDG)-PET/TC. El estudio se compuso de 33 pacientes con DA grave en tratamiento con dupilumab (edad media de 30.7 años), y de 25 controles sanos (edad media de 39.6 años). Basalmente, los pacientes con DA mostraron una mayor captación del radiotrazador a nivel hepático, esplénico, pancreático y carotideo. En cambio, al contrario de lo hallado en el trabajo de *Ungar et al*[111], no se encontraron diferencias significativas en la captación a nivel aórtico. La gravedad de la DA medida con el Eczema Area Severity Index (EASI) se correlacionó con la captación a nivel carotideo, no a otros niveles. El estudio con ^{18}F-FDG-PET/TC se repitió una vez los pacientes alcanzaron el EASI75, es decir, una reducción del 75% del EASI basal tras el tratamiento con dupilumab. A pesar de la notable mejoría cutánea, acompañada de un descenso significativo en las cifras de PCR, no se observaron diferencias significativas en cuanto a reducción de la captación de ^{18}F-FDG ni a nivel vascular ni a nivel de ningún órgano[112].

Finalmente, basados en la idea de que, en algunos estudios centrados en enfermedades asociadas a inflamación crónica, como el asma, pueden detectarse marcadores de aterosclerosis subclínica ya desde la infancia, *Caglar et al.* realizan un estudio de casos y controles en el que incluyen 59 pacientes pediátricos con DA y 53 controles sanos. La edad mediana fue de 61 meses en el grupo de DA y de 78 meses en el grupo control. Los pacientes con DA presentaron niveles más elevados de grosor íntima-media carotideo (IMT, 1.6 ± 0.35 vs 1.30 ± 0.50 mm, $p<0.001$), así como niveles inferiores de distensibilidad y de *strain* carotideo, ambos marcadores de rigidez vascular. El IMT se correlacionó con la gravedad de la enfermedad, aunque modestamente, así como con la edad y la duración de la DA. No obstante, algunos de estos hallazgos deben interpretarse con cautela. Como comentamos anteriormente, de acuerdo a la historia natural de la DA, ésta suele comenzar en los primeros años de vida y acompañar al enfermo frecuentemente hasta la adolescencia. Por tanto, en modelos no ajustados es difícil discernir el efecto de la edad de aquel producido por la propia DA[113]. En adultos podría suceder algo similar, y una muestra de ello es el trabajo de *Hjuler et al.*[109]. En cualquier caso, la historia natural en esta etapa de la vida adopta un curso mucho más heterogéneo y el solapamiento entre edad y duración de la DA es menor que en la época infantil.

Sin embargo, la mayor problemática con estos trabajos reside en discernir si estos marcadores subrogados predicen adecuadamente la presencia de placas de ateroma y de

eventos cardiovasculares. Esto es especialmente controvertido para el IMT. Existen trabajos que apuntan a que podría ser un predictor pobre de enfermedad cardiovascular, no añadiendo valor sobre los *scores* de predicción del riesgo cardiovascular clásicos[114,115]. De hecho, la utilización de estos marcadores subrogados de aterosclerosis no se recomienda en las guías actuales de prevención del riesgo cardiovascular, siendo la presencia de una placa de ateroma establecida o bien el antecedente de un evento cardiovascular previo lo que debe marcar que el enfermo presenta muy alto riesgo cardiovascular [116,117]. La búsqueda de placas en el territorio femoral y carotideo es una técnica barata, ampliamente disponible y exenta de la radiación asociada al empleo del angio-TC, y que además, especialmente a nivel femoral, han demostrado una buena correlación con la aterosclerosis coronaria[118]. A pesar de ello, a día de hoy es un camino que permanece inexplorado en la DA.

2.3. Mecanismos etiopatogénicos implicados en la relación entre dermatitis atópica y aterosclerosis

El origen de este posible incremento del riesgo cardiovascular en sujetos con DA es todavía un tema controvertido. Hay autores que abogan porque esta relación se encuentra mediada por la alteración en los hábitos de vida que observamos frecuentemente en estos pacientes, con un aumento de los FRCV clásicos. Para otros, en cambio, es la inflamación sistémica, especialmente intensa en formas moderadas-graves de la enfermedad, la que estaría detrás de esta asociación.

2.3.1. Alteración en hábitos de vida y factores de riesgo cardiovascular en dermatitis atópica

La DA es una enfermedad con un importante impacto en los hábitos de vida del paciente, especialmente por el prurito, que en muchos pacientes empeora con el ejercicio o la sudoración, y además se asocia a una importante afectación del sueño. En un estudio estadounidense basado en los datos del NHIS de 2010 y 2012, *Silverberg y Greenland* encuentran que los pacientes con eczema presentaron una menor probabilidad de realizar actividad física diaria, así como una menor probabilidad de haber realizado actividad física intensa en la semana previa. Los pacientes con historia de eczema también presentaron, en modelos ajustados por distintas variables sociodemográficas y hábitos de vida, mayores odds de tabaquismo, consumo de alcohol, hipertensión arterial y prediabetes, así como mayor índice de masa corporal (IMC)[119]. Otros trabajos posteriores

han confirmado esta tendencia al sedentarismo[88,120,121], señalando además la importante afectación del sueño que sufren estos pacientes[122,123]. Del mismo modo, en una revisión sistemática y meta-análisis en la que se incluyeron 86 estudios y 680.176 sujetos, el diagnóstico de DA se asoció con mayores probabilidades tanto de tabaquismo activo como de tabaquismo pasivo[124].

La obesidad podría ser otra comorbilidad asociada con la DA. Existen trabajos que reportan un aumento de la prevalencia de obesidad y de obesidad central tanto en la infancia[125–128] como en la edad adulta[129–132]. En un meta-análisis en el que se incluyeron 30 estudios, los pacientes con sobrepeso, con obesidad, o con sobrepeso/obesidad presentaron mayores odds de presentar DA que los sujetos con un peso normal[133]. Las causas que subyacen esta asociación no se conocen por completo, pero en base a resultados de distintos trabajos podríamos estar ante una relación bidireccional. En este sentido, la presencia de sobrepeso/obesidad a los 5 años de edad se ha asociado con el desarrollo de DA a los 9 y a los 15 años[134]. Otro trabajo previo, también de *Silverberg et al.*, halla que esta predisposición a la DA que parece otorgar la obesidad comienza incluso con aumentos de peso por debajo de los 2 años, siendo especialmente intensa cuando el curso de la obesidad es prolongado[135]. En el sentido opuesto, en un estudio epidemiológico en el que se incluyeron 1.114 sujetos con DA de larga data, 1.298 pacientes con DA diagnosticada en el año previo y 2.217 controles, no se encontraron diferencias en el IMC entre nuevos diagnósticos y controles, pero aquellos individuos con un diagnóstico de DA con una duración mayor de 1 año mostraron cifras significativamente superiores de IMC, sugiriendo un posible papel de la DA en la ganancia de peso[130]. Lo que no está claro es si la gravedad de la DA se asocia con un mayor riesgo de obesidad. En un estudio español, la prevalencia de obesidad varió del 13.6% en pacientes con DA leve, al 32.9% en sujetos con formas graves[93]. Sin embargo, en un estudio inglés, no se encontró un aumento de la prevalencia de obesidad en la DA grave con respecto a la leve[104].

Los estudios que han evaluado la relación entre DA e hipertensión arterial han arrojado resultados aún menos consistentes[87,102,136]. A este respecto, el reciente meta-análisis de *Yousaf et al.* es especialmente relevante, ya que resume la evidencia publicada hasta 2022, analizando 19 trabajos procedentes de Europa, Asia y EEUU. Los sujetos con DA presentaron mayores odds de sufrir hipertensión arterial comparados con los controles

sanos (OR 1.16, IC 95% 1.04-1.30). Concretamente, en el análisis estratificado por gravedad del cuadro, fueron las formas moderadas-graves, y no la DA leve, las que se asociaron con mayores probabilidades de hipertensión[137]. En otro meta-análisis publicado en el mismo año por la *American Academy of Dermatology* para elaborar las recomendaciones sobre comorbilidades en esta enfermedad, la asociación entre DA e hipertensión fue de escasa magnitud (OR 1.06, IC 95% 1.00-1.13), afirmándose que la DA del adulto se encuentra probablemente asociada con este FRCV (calidad de la evidencia moderada)[70]. En cualquier caso, debemos tener en cuenta algunos aspectos antes de asumir esta posible asociación. Varios fármacos empleados para el tratamiento de la DA se han asociado con el desarrollo de hipertensión arterial, especialmente la ciclosporina y los corticoides orales[138,139]. La mayoría de los modelos multivariables empleados en los distintos trabajos publicados hasta la fecha no ajustan por estas variables, y son precisamente los pacientes con formas moderadas-graves de DA los que son tratados con estos fármacos. Por tanto, es probable que el empleo de medicación sistémica esté detrás de al menos parte de esta asociación, así como del efecto dosis-respuesta que parece tener la gravedad de la enfermedad.

Algo similar ocurre con la dislipemia. La evidencia actual apunta de nuevo a una asociación pequeña con la DA. En el meta-análisis de la *American Academy of Dermatology* anteriormente referido, la DA se asoció a un incremento del 13% en la odds de presentar hipercolesteolemia (OR 1.13, IC 95% 1.09-1.18)[70], y algunos trabajos ponen de manifiesto de nuevo un efecto de la gravedad de la enfermedad sobre la incidencia o prevalencia de la misma[102,140]. Además, podrían existir alteraciones lipoproteicas más allá de las identificadas en un perfil lipídico convencional. En un estudio reciente, *Trieb et al.* identificaron en pacientes con DA complejas alteraciones en la composición del HDL, distintas a las encontradas en psoriasis. El HDL de estos pacientes presentó un menor poder anti-inflamatorio, y de hecho incrementó en estudios *in vitro* las respuestas efectoras de los eosinófilos. Además, se observó una disminución en la actividad de la paraoxonasa, enzima con importantes funciones antioxidantes[141].

La relación con la DM tipo II y con el síndrome metabólico es mucho más desconcertante. Si bien existen trabajos en los que la DA se asoció a un menor riesgo de DM en modelos ajustados[87,90,142–144], otros trabajos no han encontrado una asociación[88,145,146], y en otros se observa una asociación positiva[96,119,147], especialmente en formas moderadas-graves

de DA[68,93,102,140]. Los dos meta-análisis al respecto publicados hasta el momento no resuelven esta cuestión. El primero de ellos, publicado en 2018, no encuentra una asociación estadísticamente significativa, aunque los estudios mostraron una gran heterogeneidad (pooled OR 1.11, IC 95% 0.87-1.42; I^2 97.1%)[148]. Sin embargo, en el meta-análisis más reciente, de 2022, la DA presentó una asociación inversa con la presencia de DM (OR 0.89, IC 95% 0.80-0.99), especialmente con la DM tipo II (OR 0.83, IC 95% 0.76-0.90)[70].

En la misma senda, en un estudio transversal coreano, las mujeres con DA, no así los hombres, presentaron un mayor riesgo de sufrir síndrome metabólico[149], mientras que en el trabajo de *Shalom et al.*, la DA se asoció con un menor riesgo de presentar tanto DM como síndrome metabólico. No obstante, cuando los datos se estratificaron en función de la gravedad del cuadro, la asociación se invirtió, observándose una mayor prevalencia de ambas entidades en formas moderadas-graves de DA[150]. Este marcado cambio en la dirección de la asociación, secundario a la intensidad de la enfermedad, ha llevado a distintos autores a sugerir un efecto directo de la misma sobre el metabolismo hidrocarbonado[151], similar al que se observa en otras enfermedades asociadas a inflamación sistémica[152].

Sin embargo, como ya comentamos, algunos de los fármacos empleados en formas moderadas-graves de DA pueden confundir esta asociación, ya que no sólo impactan negativamente sobre la tensión arterial, sino que se asocian también al desarrollo de dislipemia y de resistencia a la insulina[153,154]. De hecho, incluso el uso de corticoides tópicos se ha asociado en grandes registros poblacionales con el desarrollo de DM tipo II, especialmente si se usan durante un tiempo prolongado o son de elevada potencia[155]. Estos hallazgos no se reprodujeron en un reciente ensayo clínico de *Gether et al.*, en el que el tratamiento con corticoides tópicos diarios de manera intermitente durante 6 semanas no se asoció a una disminución de la resistencia a la insulina, aunque tanto el seguimiento como el tamaño muestral fueron recortados (n=18)[156]. En definitiva, debemos ser especialmente cautos a la hora de interpretar los resultados de estos grandes estudios epidemiológicos, especialmente si tenemos que en cuenta que precisamente la resistencia a la insulina, elemento central de la DM tipo II y del síndrome metabólico, por el momento sólo ha sido directamente evaluada en DA en un estudio, no encontrándose diferencias con respecto a controles, aunque la muestra incluyó tan solo 16 pacientes y

además con formas leves-moderadas[157]. Son necesarios más estudios centrados en pacientes con DA moderada-grave que no se encuentren bajo los efectos de terapias sistémicas para valorar adecuadamente el efecto propio de esta enfermedad sobre el metabolismo hidrocarbonado.

2.3.2. Inflamación sistémica y aterosclerosis

La relación entre inflamación y aterosclerosis es un hecho bien establecido desde hace décadas. De hecho, para la mayor parte de los autores, la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica de la pared vascular. En un primer momento, este proceso inflamatorio se atribuyó mayoritariamente al daño endotelial secundario a los FRCV clásicos, como la hipertensión arterial, el tabaquismo, la DM o la dislipemia. La infiltración, retención y oxidación de las LDL bajo la íntima arterial dañada produciría una activación de las células endoteliales, con la infiltración secundaria de macrófagos, que fagocitan los restos lipídicos y se transforman en células espumosas, liberando quimiocinas y citoquinas que amplifican todo este proceso. Como vemos, inicialmente el desarrollo de aterosclerosis se contemplaba más bien como un proceso inflamatorio "local", a nivel del vaso arterial, secundario a un daño directo por parte de los mencionados factores. Sin embargo, ya a finales de los 90 se empezaron a intuir causas sistémicas. En ese momento, el foco estaba puesto en posibles causas infecciosas, como las infecciones por *Chlamydia pneumoniae* o por el virus del herpes simple[158].

Esta noción ha evolucionado enormemente en nuestros días, desplazándose el foco a las enfermedades inmunomediadas. Sabemos que distintas moléculas inflamatorias como el TNF-α, producidas a nivel de distintos órganos, es decir, a distancia y por tanto con un carácter sistémico, tienen también la capacidad de producir disfunción endotelial, acelerando el desarrollo de la aterosclerosis. El estrés oxidativo, distintas transformaciones estructurales en las lipoproteínas, como la formación de LDL pequeñas y densas o un aumento en la oxidación de estas, así como la posible producción de distintos anticuerpos dirigidos contra componentes endoteliales o plasmáticos, también podrían jugar un papel en la aterogénesis acelerada de los estados inflamatorios crónicos [159] (Figura 4). De hecho, los eventos cardiovasculares son la principal causa de muerte en enfermos con artritis reumatoide[160] o con psoriasis[161], entre otras, no explicándose este aumento de riesgo por el mero incremento en la prevalencia de algunos FRCV que vemos en estas entidades[162,163]. Tanto es así que la psoriasis se incluye dentro de los factores que

incrementan el riesgo cardiovascular en las guías de prevención cardiovascular primaria de la *American Heart Association*[117] y de la *European Society of Cardiology*[116], y se ha propuesto a esta enfermedad como modelo para estudiar la aterogénesis en estados inflamatorios crónicos, teniendo en cuenta las múltiples vías inflamatorias compartidas objetivadas entre la placa de ateroma y la de psoriasis, las importantes alteraciones metabólicas con las que se asocia y el incremento especialmente significativo de los eventos cardiovasculares que padecen estos pacientes[164].

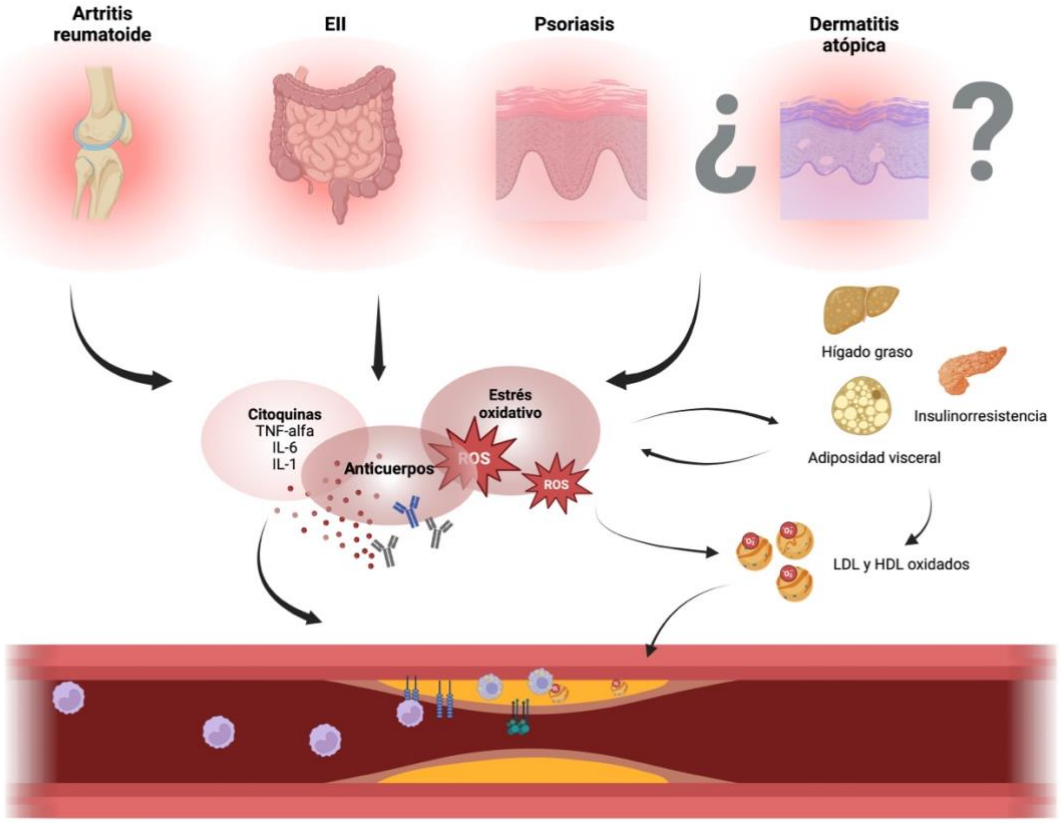

Figura 4: Modelo de aterogénesis en estados inflamatorios crónicos. La producción de citoquinas, anticuerpos, y la inducción de estrés oxidativo a nivel local tiene importantes efectos en órganos a distancia. El daño directo del endotelio a través de estos mediadores induce un estado de disfunción endotelial, con una reducción de la vasodilatación inducida por óxido nítrico y una inducción de la expresión de moléculas de adhesión endotelial, con la consiguiente infiltración por monocitos-macrófagos del subendotelio. Las HDL y las LDL oxidadas, especialmente estas últimas, son activadores potentes de los macrófagos, perpetuando este círculo inflamatorio. En el subendotelio y tras fagocitar las liporoteínas acumuladas, los macrófagos pasan a formar células espumosas. Modificada de *Steyers y Miller*[159]. EII: enfermedad inflamatoria intestinal; HDL: high density lipoprotein colesterol; IL: interleucina; LDL: low-density lipoprotein colesterol; TG: triglicéridos; TNF: tumor necrosis factor; ROS: especies reactivas de oxígeno.

2.3.2.1. Psoriasis como modelo de aterogénesis en estados inflamatorios crónicos

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica con una prevalencia elevada, afectando en torno al 2-4% de la población mundial[165]. Si bien clásicamente se ha considerado una enfermedad primariamente cutánea, acompañada de afectación articular en un 6-42% de los casos[166], el espectro de comorbilidades estrechamente asociadas a la psoriasis a día de hoy es muy amplio, lo que ha supuesto un cambio de paradigma en su concepción, pasando a ser considerada una enfermedad inflamatoria sistémica. Dentro de estas comorbilidades, destaca especialmente la morbilidad cardiovascular, principal responsable de que los pacientes con psoriasis moderada-grave mueran, de media, 5 años antes que la población general[161]. El primer estudio al respecto fue un estudio de cohortes publicado en 2006 por *Gelfand et al*. En este trabajo, los pacientes con psoriasis presentaron una incidencia de IAM significativamente superior a la de la población general, independientemente de los FRCV clásicos. Este aumento del riesgo fue especialmente importante en sujetos jóvenes o con formas graves de la enfermedad[162]. Distintos estudios epidemiológicos y meta-análisis posteriores han contribuido a expandir esta asociación, mostrando un incremento también del riesgo de ictus[163,167], de insuficiencia cardiaca[168], de fibrilación auricular[169] y, en definitiva, de muerte de origen cardiovascular[167,170].

El origen de este aumento del riesgo cardiovascular es multifactorial. Muchos trabajos señalan que los pacientes con psoriasis presentan un aumento en la prevalencia de los FRCV más reconocidos, como hipertensión arterial, tabaquismo, DM tipo II, dislipemia, obesidad, síndrome metabólico o sedentarismo[171–174]. Sin embargo, como ya hemos comentado, el incremento de los eventos cardiovasculares que observamos en esta población es independiente de estos FRCV, por lo que para muchos autores la psoriasis supone un factor de riesgo en sí misma. En este sentido, la hipótesis que cuenta con más aceptación a día de hoy para explicar la asociación entre psoriasis y aterosclerosis se articula alrededor de 3 pilares fundamentales: inflamación sistémica, disrupción metabólica y disfunción lipoproteica[164]. Cada uno de estos factores no actuaría de manera independiente, encontrándose estrechamente relacionados entre sí (Figura 5).

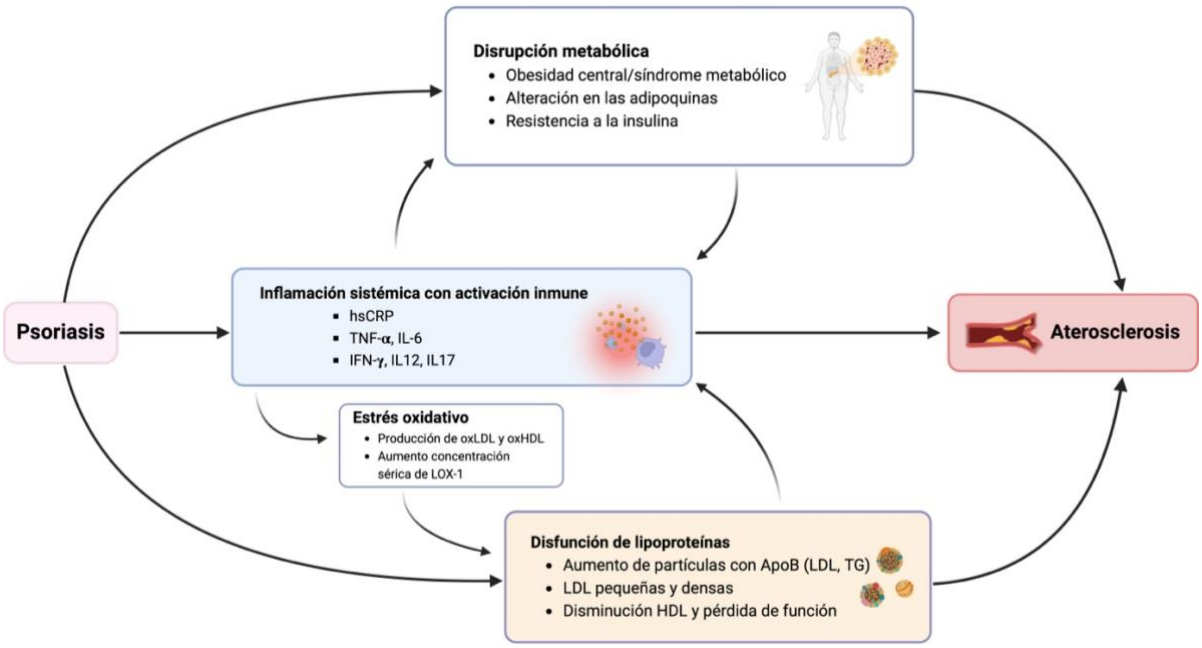

Figura 5. Mecanismos patogénicos potencialmente implicados en la aterosclerosis acelerada que encontramos en pacientes con psoriasis. Modificada de *Harrington et al*[164]. HDL: high density lipoprotein colesterol; hsCRP: PCR de alta sensibilidad; IL: interleucina; IFN: interferón; LDL: low-density lipoprotein colesterol; LOX: porción soluble del receptor de LDL-oxidada similar a la lectina; TG: triglicéridos; TNF: tumor necrosis factor.

Este componente de inflamación sistémica es especialmente marcado en formas moderadas-graves de la enfermedad[175–177]. Como discutimos anteriormente, la inflamación sistémica podría tener efectos directos sobre los vasos sanguíneos, y esto es especialmente interesante en una enfermedad, como la psoriasis, cuya patogenia comparte múltiples vías inmunitarias con la inflamación que encontramos a nivel de la placas ateroscleróticas[178,179]. Concretamente, los linfocitos Th1 juegan un papel importante tanto en la placa de psoriasis como en la placa de ateroma. Se diferencian en presencia de IL-12 e IL-18, y producen fundamentalmente interferón (IFN)-γ, Tumour Necrosis Factor (TNF)-α e IL-2, con una inhibición de la producción de IL-4 e IL-5[180]. Tanto es así que parece que los linfocitos con esta diferenciación constituyen el principal elemento de la inmunidad adaptativa en la aterosclerosis, con una especial relevancia del IFN-γ, molécula más paradigmática de este eje y que ha demostrado tener efectos importantes sobre el desarrollo de las placas de ateroma, jugando también un papel significativo en la desestabilización de la placa[180–182]. De hecho, en un estudio en el que se comparan el perfil transcriptómico de una placa de ateroma y de una placa de psoriasis, se observa un

importante solapamiento entre ambas, fundamentalmente a expensas de respuestas dirigidas por IFN-γ y TNF-α[183].

No obstante, si bien inicialmente se consideró a la psoriasis como la enfermedad prototípica mediada por Th1, el rol de la inmunidad Th17 en su patogenia parece ser aún mayor, mostrando las terapias dirigidas frente a este eje (IL-23 e IL-17) la mayor efectividad en el tratamiento de esta enfermedad[184–188]. El papel de la IL-17A, principal interleucina de esta vía inmunitaria, sobre la aterosclerosis continúa siendo controvertido. Se trata de una interleucina que muestra cierta "plasticidad" de efectos dependiendo del ambiente inmunológico[182]. Esto ha propiciado que en distintos trabajos se haya relacionado tanto con efectos aterogénicos como con efectos ateroprotectores[180–182]. Sin embargo, en un modelo murino psoriasis-like con sobreexpresión de IL-17A, *Karbach et al.* demuestan la inducción de disfunción endotelial y de hipertensión arterial, sugiriendo que quizá, en un ambiente inflamatorio similar al de la psoriasis, esta molécula pueda favorecer el desarrollo de la aterosclerosis[189]. Además, la IL-17 supone un nexo importante entre la inmunidad adaptativa y la inmunidad innata, ya que es clave para el reclutamiento de neutrófilos[190], células con un papel preponderante en la placa de ateroma y que constituyen algunas de las estructuras más típicas y clásicas en la histología de la psoriasis, como los microabscesos de Munro[191]. La infiltración de neutrófilos en placas de ateroma en desarrollo se ha observado tanto en modelos animales como en modelos humanos[192,193], y junto con las plaquetas son el principal componente celular de los trombos coronarios en fase aguda[194]. Concretamente en psoriasis, los granulocitos de baja densidad, un subtipo de neutrófilos claves en el proceso de NETosis, se asociaron tanto con la gravedad de la enfermedad como con la carga de aterosclerosis coronaria no calcificada (NCB, por sus siglas en inglés), marcador temprano de aterosclerosis y asociado con placas de ateroma de alto riesgo[195]. Por último, los pacientes con psoriasis presentan en sangre periférica una regulación al alza de la señalización relacionada con el inflamosoma, complejo multiproteico clave en la activación de las células del sistema inmune innato. De este modo, distintas moléculas relacionadas con el mismo (IL-1β, IL-18 e IL-6) se han encontrado sobreexpresadas en psoriasis con respecto a controles, mostrando además una correlación positiva con distintos marcadores de disfunción endotelial[196].

Distintos trabajos han tratado de caracterizar *in vivo* el efecto que esta inflamación sistémica podría tener a nivel vascular. *Naik et al.* encuentran una correlación entre la gravedad de la psoriasis y distintos marcadores de activación neutrofílica con la presencia de inflamación aórtica medida con PET/TC[197]. La gravedad de la psoriasis también ha demostrado correlacionarse con el NCB[198], y en el estudio de *Teague et al.* esta asociación estuvo parcialmente mediada por el contaje total de células mieloides aterogénicas, variable compuesta por el contaje total de monocitos clásicos, plaquetas y granulocitos de baja densidad[199]. Otros marcadores inespecíficos de inflamación sistémica, como la proteína C-reactiva (PCR) o la GlycA (más precisa y con niveles más estables en el tiempo que la PCR), también se han relacionado de manera independiente tanto con inflamación vascular en PET/TC como con aterosclerosis coronaria subclínica en el angio-TC coronario en pacientes con psoriasis[198,200,201], y la captación de ^{18}F-FDG a nivel hepático, esplénico, de médula ósea y de grasa subcutánea, pericárdica y visceral se correlacionan tanto con inflamación vascular aórtica como con NCB en estos pacientes[202–205].

Precisamente este aumento de captación de ^{18}F-FDG en el tejido adiposo visceral, y su correlación con NCB, ponen de manifiesto la estrecha relación entre inflamación sistémica, disrupción metabólica y aterosclerosis que existe en la psoriasis. Ya mencionamos que los pacientes con psoriasis tienen un aumento en la prevalencia de obesidad, siendo característicamente central, con una mayor prevalencia de grasa visceral y de síndrome metabólico. De hecho, la gravedad de la enfermedad se correlaciona con la cantidad de grasa visceral y con la resistencia a la insulina, y tanto ambos parámetros como la presencia de síndrome metabólico se asocian a una mayor carga de aterosclerosis subclínica en esta población[106,107,206]. A este respecto, en el trabajo de *Manyak et al*., la inflamación a nivel de la médula ósea medió un 77.4% el efecto que el tejido adiposo visceral tuvo sobre el volumen del núcleo necrótico rico en lípidos de las placas de ateroma coronarias (marcador de elevado riesgo de ruptura)[207], y en el trabajo de *Sajja et al.* la reducción en la PCR tras un año de observación se asoció a una disminución en la grasa visceral y en el NCB[208]. Ambos trabajos ponen de manifiesto la relación bidireccional y la probable retroalimentación positiva que existe entre inflamación sistémica y disrupción metabólica en estados inflamatorios crónicos, y cómo ambos trastornos podrían actuar sinérgicamente en el desarrollo de aterosclerosis acelerada en psoriasis.

Por último, el perfil lipídico de estos pacientes es aterogénico más allá de los niveles de triglicéridos y de distintas lipoproteínas[209], con LDL más pequeñas y densas, similares a las de un paciente diabético, y anomalías en la función del HDL, que presenta una menor capacidad de eflujo[210] y un menor poder antiinflamatorio y antioxidante[211]. El estado pro-inflamatorio sistémico mantenido que vemos en la psoriasis, relacionado con una excesiva oxidación lipídica y con la producción secundaria de LDL- y HDL-oxidadas, podría estar detrás de estas anomalías[211]. En este sentido, las concentraciones de la porción soluble del receptor de LDL-oxidada similar a la lectina (LOX-1, por sus siglas en inglés), marcador de estrés oxidativo y disfunción lipoproteica que induce respuestas proinflamatorias y proapoptoticas tras unión a sus ligandos (LDL- y HDL-oxidadas, entre otros), se correlacionaron con la gravedad de la enfermedad y con la NCB en pacientes con psoriasis[212].

En resumen, considerando las múltiples vías inflamatorias comunes que existen entre la psoriasis y la aterosclerosis, especialmente con respecto a la inmunidad Th1 y Th17, así como la precisa caracterización de la compleja interacción entre inflamación sistémica y disrupción metabólica a la que hemos atendido en los últimos años en estos enfermos, la psoriasis se presenta no sólo como un modelo sino también como un referente idóneo para el estudio de la aterogénesis en distintos estados inflamatorios crónicos.

2.3.2.2. Inmunidad Th2 y aterosclerosis

Los linfocitos T de perfil Th2 se han implicado clásicamente en la defensa frente a parásitos y en el desarrollo de enfermedades del espectro atópico, como el asma, la rinitis alérgica, las alergias alimentarias y la DA[213]. De hecho, como ya comentamos en el apartado de Etiopatogenia, se trata del eje inflamatorio que predomina en todos los grupos de edad y endotipos de la enfermedad que nos ocupa[58,62,214,215]. No obstante, su papel en el desarrollo de aterosclerosis es mucho más controvertido. La diferenciación Th2 de los linfocitos T-helper comienza a través de la activación de STAT6 por parte de IL-4, proceso influido también por IL-5 e IL-13. STAT6 induce la expresión de GATA-binding protein 3 (GATA-3), que regula al alza la producción de IL-4 e IL-5, así como inhibe la producción de IFN-γ. Los linfocitos Th2 también producen IL-9, IL-13 e IL-25, que favorecen la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B[216]. La Figura 6 resume las vías inflamatorias Th1, Th17 y Th2.

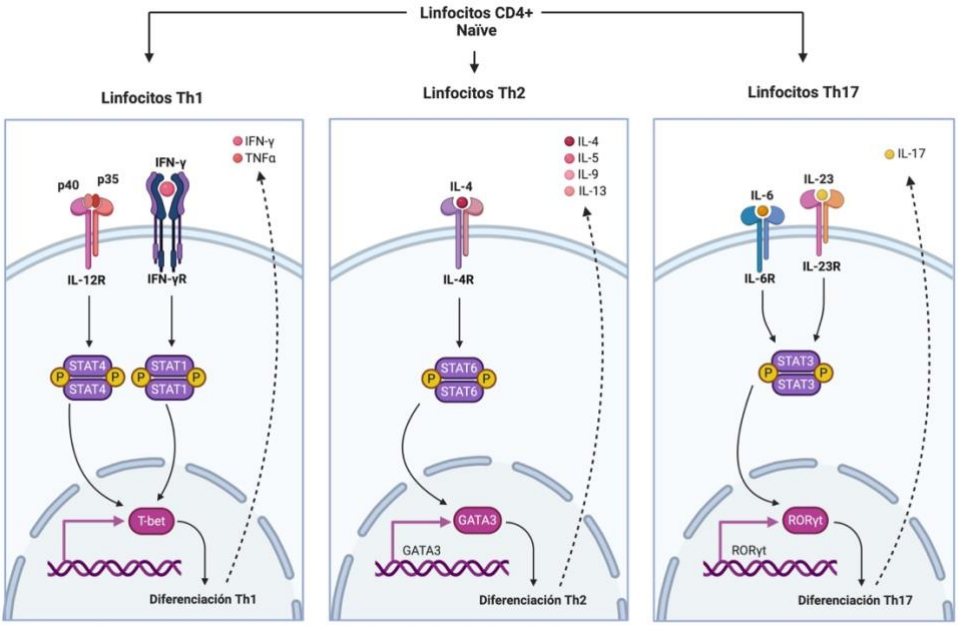

Figura 6. Vías de diferenciación de linfocitos CD4+ naïve a linfocitos Th1, Th2 y Th17. Th: T-helper; IFN: interferón; IL: interleucina; STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription; RORγT: RAR-related organ receptor gamma T.

Estudios en modelos animales

Por el momento, la mayor parte de los estudios que valoran el efecto de estas moléculas sobre el aparato vascular se han realizado en modelos animales, aunque el número de estudios clínicos al respecto está progresivamente incrementándose. En un estudio en ratones alimentados con una dieta rica en colesterol, la inducción de una respuesta Th2, fundamentalmente mediada a través de IL-4, se asoció a una disminución del tamaño de las placas de ateroma aórticas (en fase de estría grasa). El tamaño de la estría grasa fue proporcional al número de células Th1-IFN-γ-+, lo que lleva a los autores a hipotetizar que la IL-4 podría actuar limitando la respuesta Th1[217].

Otros estudios, en cambio, han encontrado efectos de esta interleucina en la dirección opuesta. En un trabajo de *King et al.*[218], el desarrollo *de novo* de aterosclerosis en ratones con deficiencia de IL-4 fue menos grave que el encontrado en ratones con una expresión normal, con un desarrollo de placas de menor volumen a nivel aórtico. Del mismo modo, en un estudio posterior de *Davenport y Tipping* realizado en una cepa con predisposición a la aterosclerosis (apoE -/-), la ausencia de IL-4 se asoció a una reducción significativa del volumen aterosclerótico a nivel aórtico (27%), aunque menor que la observada en

ratones IL12 (Th1) -/- (52%)[219]. Sin embargo, en un trabajo posterior también de *King et al.* con ratones apoE (-/-), ni la administración exógena ni el *knock-out* genético de esta interleucina se asociaron a cambios en el volumen o en la composición de las placas de ateroma en modelos con una inducción de aterosclerosis a través de hipercolesterolemia o de la infusión de angiotensina-II[220]. Resultados similares fueron hallados por *George et al.* El desarrollo de la estría grasa en ratones C57BL/6 (de nuevo predispuestos al desarrollo de aterosclerosis) alimentados durante 15 días con una dieta aterógena fue independiente de la expresión de IL-4 (IL-4 *knock-out* vs wyld-type)[221]. Ahora bien, en un estudio del mismo grupo de investigación con la misma cepa de ratones, la IL-4 sí favoreció la formación de la estría grasa en un ambiente pro-inflamatorio inducido a través del uso de la proteína de choque térmico 65 (*heat shock protein*-65) o de antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*[222]. Por tanto, los efectos de esta citoquina, clave en el eje inmunitario Th2, podrían variar en función del ambiente inmunológico, de modo que bajo determinadas circunstancias podría favorecer el desarrollo de la aterosclerosis, mientras que en otras no tendría efecto o incluso ejercería una función ateroprotectora. Este efecto "dual" podría explicar en parte la ambigüedad de resultados comentados, aunque por el momento se trata sólo de una hipótesis no confirmada. Además, para caracterizar de manera precisa sus efectos, habría que tener en cuenta que la IL-4 inicia una cascada de señalización que culmina con la secreción de distintas interleucinas, no valoradas en los trabajos referidos y que quizá medien los efectos tradicionalmente atribuidos a la IL-4.

En este sentido, se sabe que, durante la aterogénesis, la oxidación de las LDL genera neo-epítopos, como las LDL modificadas con malondialdehído (MDA-LDL). La inmunización de ratones con estos neoepítopos induce la expansión de células B-1 innatas, que producen anticuerpos IgM naturales con capacidad de unirse a estas LDL oxidadas, favoreciendo su aclaramiento y, por tanto, con potencial anti-aterogénico. En este sentido, *Binder et al.* demuestran que la inmunización de ratones con MDA-LDL genera una expansión Th2 específica seguida de una producción marcada de IL-5, la cual es un estímulo potente para las mencionadas células B-1 innatas. Además, en modelos animales con deficiencia de IL-5, observaron una reducción en la producción de las IgM naturales contra las LDL-oxidadas, con el consiguiente desarrollo de aterosclerosis acelerada[223]. En la misma línea, la IL-33, que forma parte, junto con IL-1β e IL-18, de la familia de citoquinas IL-1, también participa en la polarización Th2[224]. La administración de IL-33 a ratones produjo en el estudio de *Miller et al.* una polarización Th2 de los

linfocitos T-helper con un incremento en la producción de anticuerpos anti-LDL-oxidada ateroprotectores y una reducción significativa en el desarrollo de placas de ateroma. Sorprendentemente, la co-administración de anticuerpos anti-IL-5 en este modelo animal abolió el papel protector de IL-33 observado previamente, sugiriendo que este efecto pudiera estar mediado de nuevo por IL-5[225].

La IL-13 se trata de otra citoquina importante dentro del eje inflamatorio Th2, con efectos especialmente importantes a nivel cutáneo y por tanto con un papel clave en la patogenia de la DA[226,227]. De hecho constituye la principal diana terapéutica de varios fármacos biológicos dirigidos al tratamiento de esta enfermedad[228–230]. En un modelo murino con aterosclerosis ya establecida, *Cardilo-Reis et al.* observaron cómo la administración exógena de IL-13 a los ratones del modelo inducía una modulación favorable de las placas de ateroma, reduciendo el número de macrófagos en la placa y provocando que estos se polarizaran hacia un perfil M2. Los macrófagos con una polarización M2 (antiinflamatoria) tienen una mayor capacidad de aclaramiento de las LDL-oxidadas que los macrófagos M1, activados por IFN-γ [231].

Por último, es importante tener en cuenta que las CLI tipo 2 son capaces de producir de una manera independiente de los linfocitos Th2 tanto IL-4 como IL-5 e IL-13[232]. En este sentido, la depleción de CLI tipo 2 en ratones LDL-receptor -/- alimentados con una dieta rica en grasas se asoció con desarrollo acelerado de aterosclerosis, que se corrigió mediante la reconstitución con CLI tipo 2 *wild type,* cosa que no ocurrió cuando la reconstitución se efectuó con CLI tipo 2 deficientes en IL-5 o IL-13[233].

Estudios clínicos

Tracy et al. realizan un trabajo transversal en el que, a través de citometría de flujo, cuantifican las subpoblaciones Th1 (IFN-γ+) y Th2(IL-4+) en sangre periférica de 917 sujetos sanos del estudio *Muti-Ethnic Study of Atherosclerosis*. El porcentaje de Th1 se asoció de manera significativa con la cantidad de calcio coronario, no existiendo relación de esta variable con los linfocitos Th2. El porcentaje de Th2 sí se asoció de manera inversa con el IMT en la carótida común, aunque con un valor beta bajo (β=-0.02, $p<0.05$)[234]. Estos hallazgos se encuentran en línea con los de un estudio prospectivo (seguimiento a 15 años, n=700) en el que, de nuevo, un mayor número de linfocitos Th2 basal se asoció de manera inversa no sólo con el IMT carotideo sino también con la incidencia de eventos

cardiovasculares, aunque en este último caso sólo en mujeres. Además, la liberación de IL-4 por parte de células mononucleares activadas se correlacionó negativamente con la tasa de eventos cardiovasculares[235].

Sämpi et al. tratan de ahondar en el papel ateroprotector de la IL-5, fundamentalmente a través del mencionado mecanismo consistente en la producción de IgM naturales frente a las LDL-oxidadas. En un trabajo transversal en el que se incluyeron 1.011 sujetos, los niveles plasmáticos de IL-5 se asociaron positivamente con los títulos de los mencionados anticuerpos IgM, y además se observó una asociación inversa entre la IL-5 y el IMT a nivel carotideo, incluso tras ajustar por FRCV clásicos (edad, sexo, tabaquismo, niveles de LDL, PAS y BMI)[236]. Los niveles de IL-5 basal también mostraron una correlación inversa con el cambio en las cifras de IMT carotideo a los 15 y a los 30 meses de seguimiento en un trabajo posterior de *Silveira et al.*[237]. Por el contrario, los pacientes con IAM o con angina inestable presentaron mayores cifras de IL-5 que los controles en un estudio de *Avramakis et al.*, aunque el tamaño muestral (n=35 con IAM, n=20 con angina inestable y n=10 controles) y la ausencia de medición de otras citoquinas probablemente más relacionadas con estos procesos (Th1) y con una posible co-expresión con la IL-5 hacen necesario ser cauteloso a la hora de interpretar los resultados de este estudio[238].

En resumen, valorados en conjunto, los estudios discutidos parecen apuntar a un posible efecto ateroprotector de las citoquinas implicadas en la inmunidad Th2, fundamentalmente a través de la modulación de los efectos de la inmunidad Th1, con un papel mucho más establecido en estos procesos. Precisamente por este papel más bien modulador, su efecto podría depender del contexto inmunitario y metabólico global del sujeto, aunque el número de estudios al respecto es todavía muy limitado y estamos aún lejos de comprender con precisión el rol que estas moléculas desempeñan en el desarrollo de la aterosclerosis.

2.3.2.3. Caracterización del perfil inflamatorio sistémico en dermatitis atópica

Como ya hemos adelantado, el hecho de que en muchos trabajos la relación de la DA con los eventos cardiovasculares se mantenga incluso tras ajustar por variables con una asociación más que demostrada sobre el desarrollo de placas de ateroma, incita a pensar en un efecto propio de la DA sobre el aparato vascular. En los apartados anteriores hemos discutido el importante papel que la inflamación sistémica y las distintas vías que la

median juegan en el desarrollo de la aterosclerosis, con la psoriasis como modelo de aterogénesis en estados inflamatorios crónicos. Teniendo en cuenta todo lo mencionado, la caracterización del perfil inflamatorio sistémico de la DA cobra especial importancia a la hora de valorar el papel que este proceso podría jugar en el posible aumento del riesgo cardiovascular que vemos en pacientes con esta enfermedad.

A través de un análisis basado en citometría de flujo y tinción de citoquinas intracelulares en enfermos con formas moderadas-graves de DA (n=45), *Czarnowicki et al.* evidenciaron un incremento significativo de linfocitos T de perfil Th2 y Th22 en sangre periférica de estos pacientes con respecto a controles sanos[58]. Del mismo modo, en un trabajo posterior dirigido a evaluar la utilidad de distintos marcadores cutáneos y sanguíneos en la predicción de la gravedad y la respuesta al tratamiento de la DA (n=25), se identificó la sobreexpresión no sólo en piel, sino también en sangre periférica, de proteínas de nuevo relacionadas con la inmunidad Th2 (IL-13, CCL13, CCL17, CCL22, CCL2) y Th22 (IL-22), correlacionándose varias de estas citoquinas, además, con la actividad de la enfermedad y con la respuesta al tratamiento. A nivel cutáneo, tras el estudio de biopsias de piel lesional y no lesional, los hallazgos fueron aún más interesantes. Los biomarcadores en piel no lesional mostraron, de manera general, correlaciones más intensas y significativas tanto con la gravedad basal como con la respuesta al tratamiento, implicando no sólo moléculas relacionadas con la inmunidad Th2 y Th22, sino también con la inmunidad Th1 (quimiocina C-X-C motif ligando - CXCL- 10). Estos hallazgos refuerzan el carácter sistémico de la DA, con una afectación generalizada que transciende ampliamente aquellas áreas con afectación clínica [239].

Brunner et al. llevan a cabo en 2017 un estudio proteómico a través de la plataforma OLINK (Olink Bioscience, Uppsala, Sweden), que permite el estudio de diferentes sets proteicos predefinidos con una elevada sensibilidad y especificidad. Evaluaron el perfil proteómico en sangre periférica en pacientes con DA (n=59), con psoriasis (n=22) y en controles sanos (n=18), a través de la medición de 257 proteínas inflamatorias y relacionadas con la aterosclerosis. Tanto el grupo con DA como el grupo con psoriasis presentaron formas moderadas-graves. Se encontraron 45 proteínas diferencialmente expresadas en el suero de pacientes con DA, implicadas no solo en la señalización Th2 y Th22, sino también asociadas con inmunidad Th1 y Th17, hasta entonces no bien caracterizada en la sangre de estos enfermos. Sorprendentemente, se observó por primera

vez una sobreexpresión de proteínas relacionadas tanto con la aterosclerosis (CXCL3, CXCL5, CCL4, CCL8, factor estimulante de colonias de macrófagos -M-CSF, factor de crecimiento de hepatocitos -HGF-), como con la angiogénesis (factor de crecimiento del endotelio vascular A -VEGF-A-) y el remodelado tisular (metaloproteinasa de la matriz extracelular -MMP-12, MMP-1 y MMP-10). Los pacientes con psoriasis también presentaron una sobreexpresión de proteínas relacionadas con la aterosclerosis (IL-6, Selectina-E [SELE], CCL2, entre otras), pero con un patrón distinto al encontrado en DA. De hecho, sólo se encontraron 11 proteínas con una sobreexpresión común entre ambas entidades. La psoriasis se caracterizó por un marcado incremento de marcadores "clásicos", relacionados con la vía Th17 y con disrupción metabólica, como la elafina/Pl3, la IL-17-A, la leptina, la proteína de unión a ácidos grasos 4 (FABP4), la paraproteina convertasa subtilisina/kexina 9 (PCSK9) o el receptor de LDL (LDL-R), entre otros. En resumen, si bien ambas entidades se asociaron con un perfil proteómico marcado por la inflamación sistémica y varias proteínas aterogénicas, la mayoría de las mismas difirieron entre DA y psoriasis[240].

Trabajos posteriores del mismo grupo de investigación han permitido profundizar en estos conceptos, arrojando resultados interesantes que han ayudado a extender el "mapa" proteómico de la DA. Utilizando de nuevo la plataforma OLINK, *He et al.* comparan si la expresión de estos marcadores proteicos en sangre periférica varía con la edad del paciente, que como sabemos condiciona distintos endofenotipos. Mientras que la sobreexpresión de proteínas relacionadas con el eje Th2 (CCL13 y CCL17) se mantuvo en los 3 grupos de edad estudiados (18-40, 41-60 y > 60 años), se observó cómo la expresión de marcadores Th1 (CXCL10) y Th17 (kynureninasa -KYNU-, CCL20) se incrementó progresivamente con la edad del enfermo. Los pacientes mayores de 60 años mostraron, además, una sobreexpresión de proteínas relacionadas con la aterosclerosis y el riesgo cardiovascular, como CCL4, CCL7, sortilina 1 (SORT1), factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF15), mieloperoxidasa (MPO), o cadherina-3 (CH3), entre otras, cuando se compararon tanto con sujetos sanos como con pacientes jóvenes con DA[214].

En 2019, *Pavel et al.* estudian por primera vez el perfil proteómico simultáneamente en sangre periférica y en piel de 20 pacientes con DA (grave, edad media 40.6 años) y 28 controles (edad media 37 años). En este caso, se analizaron 354 proteínas. Tanto la piel

lesional como no lesional de estos pacientes mostró una regulación al alza de marcadores relacionados con la activación de células dendríticas (ligando inductor de la apoptosis relacionada con TNF -TRAIL/TNFSF10-) y de linfocitos T (CD40, IL-2RA), con el remodelado tisular (MMP-12) y con múltiples ejes inmunes, incluyendo proteínas relacionadas con la inmunidad Th2 (IL-13, ST2, CCL13/CCL17), Th1 (CXCL9/CXCL10) y Th17/Th22 (elafina/PI3, CCL20, S100A12). Dentro de las proteínas con una mayor sobreexpresión comparadas con controles, se encontraron de nuevo múltiples dianas terapéuticas/pronósticas relacionadas con la aterosclerosis o el riesgo cardiovascular, como la SELE, distintas metaloproteinasas (MMP-1, MMP-3 y MMP-9), CCL19, CCL2, la resistina (RETN), el factor de crecimiento de plaquetas (PGF), LOX-1, MPO o FABP4, así como de citoquinas/receptores relacionados tanto con la inmunidad innata (IL-6R, IL-8) como con la aterogénesis. Estas diferencias en piel se replicaron sólo parcialmente a nivel sanguíneo. De hecho, si bien 161 proteínas se encontraron diferencialmente expresadas en piel lesional, sólo fueron 20 las encontradas en sangre, y además tras la aplicación de unos criterios para la detección de estas proteínas más laxos (*fold change* -FCH- 1.3, no ajuste por múltiples hipótesis). Diecisiete de estas 20 proteínas se solaparon con las halladas a nivel cutáneo, encontrándose las correlaciones piel-sangre más robustas con marcadores de aterosclerosis (MMP-3, SELE) y de activación Th1 (CXCL11), Th2 (CCL13) y Th17 (CCL20). Este gradiente piel-sangre orienta hacia un posible origen cutáneo de estos marcadores y, por tanto, de este componente inflamatorio sistémico[241].

Finalmente, hay estudios que se plantean si este componente inflamatorio sistémico aparece también en formas leves de DA, ya que, si reparamos en la gravedad de los pacientes incluidos en los trabajos comentados hasta el momento, podemos percatarnos de que en todos ellos se evaluaron sólo pacientes con DA moderada-grave, y además con una gravedad marcada de la misma. En este sentido, en un trabajo en el que se evaluó el perfil proteómico de 61 pacientes con esta enfermedad (20 con formas leves, 17 con formas moderadas y 24 con formas graves), se observó una sobreexpresión en sangre periférica de marcadores relacionados con distintas vías inmunitarias (Th2 -CCL13, CCL17-, Th1 -CXCL9, CXCL10- y Th17 -CCL20, KYNU, PI3-) y con el desarrollo de aterosclerosis solo en DA moderada-grave. En cambio, no se logró identificar sobreexpresión de ninguno de los 357 marcadores inflamatorios y relacionados con el riesgo cardiovascular en el subgrupo de pacientes con formas leves [242].

Si la sobreexpresión de estos marcadores en piel y en sangre periférica se traduce verdaderamente en una mayor carga aterosclerótica en DA es una cuestión aún por resolver. El único estudio hasta la fecha que explora la correlación de algunos de estos marcadores con distintos parámetros vasculares en DA es el trabajo de *Villani et al.,* publicado en 2021. Incluyen 30 sujetos con DA (edad media 32 años, DA moderada-grave) y 26 controles. En todos los pacientes se realizó un PET/TC y se evaluó su perfil de expresión génica en piel y sangre periférica. Aunque no se encontraron diferencias en la captación de ^{18}F-FDG a nivel aórtico en el PET/TC entre DA y controles, la inflamación vascular aórtica se correlacionó con marcadores relacionados con la inmunidad Th2 (CCL17) y Th22 (IL-22, S100A8, S100A9, IL-32)[243], aunque en modelos bivariantes y no ajustados por otros FRCV. Además, la inflamación vascular en el PET/TC es un marcador subrogado de aterosclerosis con menor valor que la evaluación directa de la misma en el territorio coronario, carotideo o femoral, existiendo aún un largo camino por explorar en cuanto a la patogenia de la aterosclerosis en DA.

La Figura 7 ofrece un resumen esquemático del posible impacto de los distintos ejes implicados en la etiopatogenia de la psoriasis y la DA en la aterosclerosis.

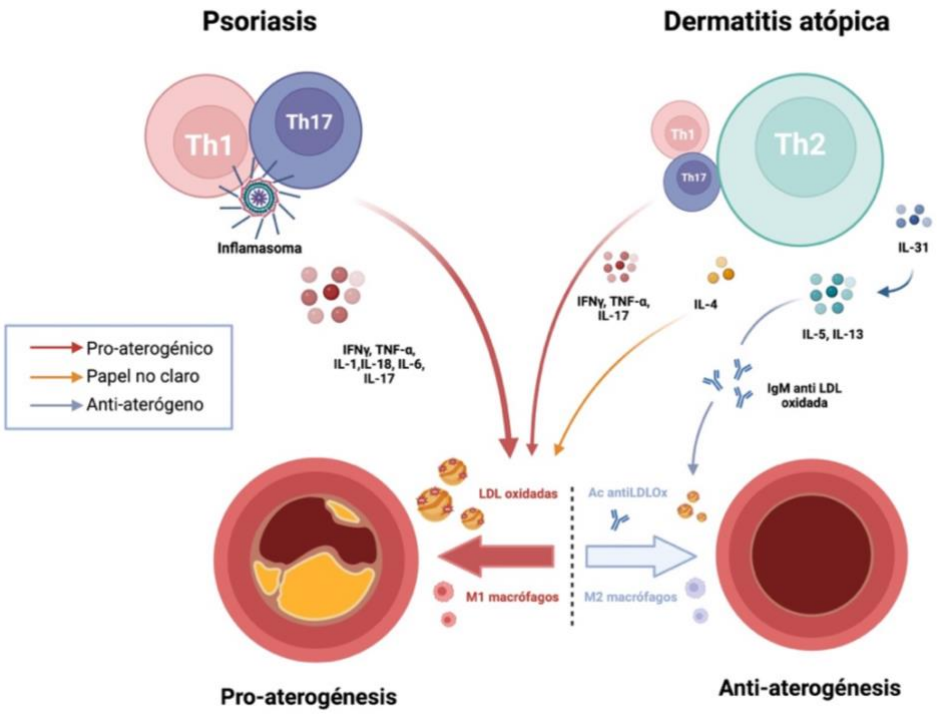

Figura 7. Vías inmunológicas implicadas en Psoriasis y DA y su relación con aterosclerosis. IgM: inmunoglobulina M; IL: interleucina; IFN: interferón; LDL: low-density lipoprotein colesterol; Th: T-helper; TNF: tumour necrosis factor.

3. Justificación del proyecto

Como hemos ido discutiendo a lo largo de la introducción, aún existen importantes lagunas de conocimiento en la relación entre la DA y la enfermedad cardiovascular. Los estudios que abordan este tema, específicamente la prevalencia de aterosclerosis subclínica en sujetos con esta enfermedad, son a día de hoy muy escasos, y no disponemos de trabajos que se enfrenten a esta cuestión a través de un abordaje multiterritorial.

Los estudios epidemiológicos, si bien cuentan con un gran tamaño muestral, se sustentan en bases de datos poblacionales que no han sido diseñadas para abordar esta asociación. Este hecho plantea importantes problemas metodológicos relacionados con la definición de la enfermedad y su gravedad, y supone un obstáculo para la investigación de los posibles factores etiopatogénicos implicados. Por analogía con otras enfermedades inflamatorias crónicas, se ha hipotetizado que la inflamación sistémica podría contribuir al posible aumento del riesgo cardiovascular observado en pacientes con DA. Sin embargo, no hay estudios que exploren directamente el papel que la inflamación sistémica relacionada con la DA tendría sobre la prevalencia de placas de ateroma en esta población. Esto es relevante si tenemos en cuenta que las diferentes vías que median la inflamación sistémica en las enfermedades inflamatorias crónicas podrían tener efectos variables a nivel del aparato vascular.

En este trabajo, evaluamos la prevalencia de placas de ateroma en el territorio carotideo y femoral, las cuales constituyen un marcador de elevado riesgo cardiovascular con implicaciones pronósticas más establecidas que el IMT o la captación vascular en el PET/TC. Nos enfocamos en sujetos con DA moderada-grave, quienes presentan un componente de inflamación sistémica más marcado y han demostrado tener mayor riesgo cardiovascular en estudios epidemiológicos. Caracterizamos además el perfil metabólico e inflamatorio de estos pacientes, incluyendo un análisis proteómico, en busca de factores etiopatogénicos. La inclusión de un grupo de comparación con psoriasis, paradigma de aterogénesis en estados inflamatorios crónicos, nos permitirá explorar diferencias en los parámetros mencionados entre dos entidades que clásicamente ha pertenecido a los dos polos de la activación inmunológica (Th2 y Th1/Th17). Esto podría contribuir a una mejor comprensión de los mecanismos que subyacen el proceso de aterogénesis en estados asociados a inflamación sistémica.

HIPÓTESIS

Hipótesis

1. Los pacientes adultos con DA moderada-grave presentan una prevalencia de aterosclerosis subclínica mayor que la población general.
2. El origen de este aumento de la prevalencia de aterosclerosis subclínica podría ser multifactorial, encontrándose implicados tanto trastornos en los hábitos de vida como la inflamación sistémica propia de formas moderadas-graves de DA.
3. Existe en sangre periférica de pacientes con DA una sobreexpresión de proteínas relacionadas con la aterosclerosis que podría correlacionarse con la presencia de placas de ateroma en esta población.
4. La carga y distribución de la aterosclerosis en pacientes con DA podría ser distinta a la encontrada en pacientes con psoriasis, así como las vías implicadas en la aterogénesis entre ambas entidades, mostrando un distinto perfil proteómico.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Determinar la prevalencia y distribución vascular de las placas de arteriosclerosis subclínica en pacientes adultos con DA moderada-grave, haciendo uso de la ecografía de arterias femorales y carótidas.

Objetivos secundarios

- Analizar si existe un aumento de prevalencia de arteriosclerosis subclínica en pacientes adultos con DA moderada-grave con respecto a la población general.
- Evaluar si existe una asociación entre la gravedad de la enfermedad, los FRCV y distintos marcadores de inflamación sistémica y disrupción metabólica con la presencia de aterosclerosis subclínica en estos pacientes.
- Identificar, a través de un estudio proteómico en plasma comparando sujetos con y sin aterosclerosis subclínica dentro del grupo de sujetos con DA, marcadores tempranos de enfermedad cardiovascular en el contexto de esta enfermedad.
- Analizar si existe una diferente carga aterosclerótica en pacientes con DA y con psoriasis, así como si existen diferencias en el perfil proteómico entre ambas entidades.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

1.1. Tipo de estudio

Para poder alcanzar los objetivos anteriormente descritos, diseñamos un estudio observacional, transversal y analítico.

1.2. Periodo de estudio.

El presente trabajo se llevó a cabo entre abril de 2021, momento en el que se comienza a reclutar participantes tras la aprobación del protocolo por parte del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Ramón y Cajal, a febrero de 2024, cuando se reclutan los últimos sujetos. Posteriormente se inicia la fase de análisis de resultados y elaboración del presente manuscrito.

1.3. Ámbito de estudio

El estudio se realiza sobre una muestra de pacientes atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid), pertenecientes por tanto a su área asistencial. El grupo de controles sanos estuvo compuesto por sujetos también pertenecientes al área asistencial del mencionado centro.

1.4. Sujetos de estudio

En el estudio se incluyeron un total de 110 sujetos: 40 pacientes con DA moderada-grave, 40 pacientes con psoriasis moderada-grave y 30 controles sanos.

- **Pacientes con dermatitis atópica**

Los sujetos que compusieron el grupo de DA fueron reclutados de manera voluntaria a través de un muestreo consecutivo entre los pacientes con dicha enfermedad atendidos en el Servicio de Urgencias y en las Consultas Externas de Dermatología, de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión:

  - Sujetos de ambos sexos.
  - Edad superior a los 18 años.
  - DA diagnosticada clínicamente por un dermatólogo experto según las recomendaciones de la Academia Americana de Dermatología.
  - DA moderada-grave (EASI ≥ 12), con una superficie corporal total (BSA, por sus siglas en inglés) mayor o igual al 10%.

- Ausencia de tratamiento sistémico con corticoides, inmunomoduladores convencionales (ciclosporina o metotrexato) o anti-JAK en las 4 semanas previas a la inclusión en el estudio, o en las 12 semanas previas en caso de tratamiento biológico (dupilumab o tralokinumab).

Fueron excluidos del estudio todos aquellos sujetos que presentaron al menos uno de los siguientes criterios de exclusión:

- Antecedentes de ictus, cardiopatía isquémica en cualquiera de sus variantes (angina estable/inestable, IAM), enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular.
- DM tipo I.
- Enfermedad renal crónica (Tasa de Filtrado Glomerular < 60 ml/min/1,73 m2)
- Coexistencia o antecedentes personales de enfermedades con un marcado componente de inflamación sistémica crónica, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, espondiloartropatías, enfermedad mixta del tejido conectivo, dermatomiositis, psoriasis, alopecia areata, liquen plano u otras enfermedades autoinmunes, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal.
- Asma no controlada.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Embarazo o lactancia.
- Antecedente de enfermedad oncológica activa o en tratamiento oncológico en los últimos 5 años.
- Antecedente de trasplante con tratamiento activo inmunosupresor o inmunomodulador.
- Hepatopatía crónica o cirrosis hepática.
- Presencia de cualquier patología que disminuya la esperanza de vida a menos de 3 años.
- Ingesta de alcohol > 20 g/día en hombres y > 10 g/día en mujeres.
- Delgadez extrema, IMC < 17 kg/m².
- Obesidad tipo III, IMC > 40 kg/m².

- **Pacientes con psoriasis**

Los sujetos que compusieron el grupo de psoriasis pertenecieron a la cohorte *Early Detection of Subclinical Atherosclerosis in Psoriasis* (EDSAP), cuyos principales objetivos son evaluar la prevalencia y distribución vascular de la aterosclerosis subclínica en pacientes con psoriasis a través de ecografía vascular 2D y 3D y angio-TC coronario, así como analizar el efecto que tienen los diferentes fármacos anti-inflamatorios utilizados en esta enfermedad sobre la progresión de las placas de ateroma[244]. Se trata de una cohorte liderada desde el Hospital Universitario Ramón y Cajal. Los pacientes fueron reclutados de manera voluntaria a través de un muestreo consecutivo entre los sujetos con psoriasis atendidos en las Consultas Externas de Dermatología del mencionado hospital. Pertenecieron, por tanto, al mismo ámbito asistencial que los sujetos con DA.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Sujetos de ambos sexos
- Edad entre 30-65 años
- Psoriasis diagnosticada clínicamente por un dermatólogo experto
- Sujetos candidatos a inicio de tratamiento con terapia biológica (psoriasis moderada-grave, con Psoriasis Area Severity Index -PASI- ≥ 10, BSA ≥ 10 o *Dermatology Life Quality Index* -DLQI- ≥ 10).
- Ausencia de tratamiento sistémico con inmunomoduladores convencionales (ciclosporina, metotrexato, acitretino) o pequeñas moléculas (apremilast) en las 4 semanas previas a la inclusión en el estudio, o en las 12 semanas previas en caso de tratamiento biológico (anti-TNF-α, anti-IL-17, anti-IL-23, anti-IL-12/23).

En cuanto a los criterios de exclusión:

- Antecedentes de enfermedad cardiovascular (ictus, IAM, angina, enfermedad arterial periférica, aneurisma aórtico, angioplastia, cirugía cardíaca, fibrilación auricular o cualquier otra afectación cardiológica).
- DM tipo I.
- Enfermedad renal crónica (Tasa de Filtrado Glomerular < 60 ml/min/1,73 m^2)
- Coexistencia o antecedentes personales de enfermedades con un marcado componente de inflamación sistémica crónica, sin incluir la artritis psoriásica.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Embarazo o lactancia.
- Antecedente de enfermedad oncológica activa o en tratamiento oncológico en los últimos 5 años.
- Antecedente de trasplante con tratamiento activo inmunosupresor o inmunomodulador.
- Hepatopatía crónica o cirrosis hepática.
- Presencia de cualquier patología que disminuya la esperanza de vida a menos de 3 años.
- Presencia de cualquier patología o condición que comprometa la adherencia al tratamiento a los procedimientos del estudio.
- Obesidad tipo III, IMC ≥ 40 kg/m².

- **Grupo Control**

Los controles fueron reclutados de manera consecutiva entre los sujetos con enfermedades dermatológicas sin componente inflamatorio (queratosis seborreicas, revisión de nevus melanocíticos, etc.) atendidos en Consultas Externas de Dermatología, entre los acompañantes de los pacientes atendidos en dichas consultas y entre el personal del Hospital Universitario Ramón y Cajal, de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión:

- Sujetos de ambos sexos
- Edad superior a los 18 años

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Antecedentes personales de psoriasis o de DA.
- DM tipo I
- Antecedentes de ictus, cardiopatía isquémica en cualquiera de sus variantes (angina estable/inestable, IAM), enfermedad arterial periférica, insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular.
- Enfermedad renal crónica (Tasa de Filtrado Glomerular < 60 ml/min/1,73 m2)

- Coexistencia o antecedentes personales de enfermedades con un marcado componente de inflamación sistémica crónica, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, espondiloartropatías, enfermedad mixta del tejido conectivo, dermatomiositis, psoriasis, alopecia areata, liquen plano u otras enfermedades autoinmunes, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal.
- Asma u otras comorbilidades del espectro atópico (rinoconjuntivitis alérgica)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Embarazo o lactancia.
- Antecedente de enfermedad oncológica activa o en tratamiento oncológico en los últimos 5 años.
- Antecedente de trasplante con tratamiento activo inmunosupresor o inmunomodulador.
- Hepatopatía crónica o cirrosis hepática.
- Presencia de cualquier patología que disminuya la esperanza de vida a menos de 3 años.
- Ingesta de alcohol > 20 g/día en hombres y > 10 g/día en mujeres.
- Delgadez extrema, IMC < 17 kg/m².
- Obesidad tipo III, IMC > 40 kg/m².

2. Variables del estudio

En los tres grupos anteriormente definidos se recogieron las siguientes variables:

2.1. Variable principal

La variable principal del estudio, según su objetivo principal, fue la prevalencia de aterosclerosis subclínica. Se definió aterosclerosis subclínica como la presencia de al menos una placa de ateroma en el territorio femoral y/o carotideo. Se determinó mediante ecografía arterial 2D, de acuerdo a lo indicado en el apartado “metodología de determinación de variables”.

2.2. Variables secundarias

Además, de la variable principal, se recogieron una serie de variables secundarias, agrupadas en variables clínicas y analíticas, con objeto de ajustar y de valorar con mayor profundidad la asociación de la enfermedad que caracteriza a los distintos grupos de estudio con la variable principal.

- *Variables clínicas*
  - Variables demográficas y antropométricas
    - Sexo (hombre o mujer)
    - Edad (años)
    - IMC (kg/m^2)
    - Perímetro abdominal (cm)

  - FRCV y hábitos de vida
    - Antecedente familiar de enfermedad cardiovascular precoz en familiares de 1º grado (< 55 años para varones y < 65 años en mujeres) (sí/no)
    - Tensión arterial (TA) sistólica y diastólica (mmHg)
    - Hipertensión arterial (sí/no)
    - Dislipemia (sí/no)
    - Síndrome metabólico (sí/no)
    - Tabaquismo (sí/no) (si afirmativo, exfumador o fumador activo)
    - Sedentarismo (sí/no)
    - Calidad del sueño (Insomnia Severity Index)
    - Riesgo cardiovascular a 10 años (*score* de riesgo de Framingham)

  - Caracterización de DA (sólo en el grupo con esta enfermedad)
    - Gravedad (EASI, SCOring Atopic Dermatitis -SCORAD- y BSA)
    - Duración de enfermedad (años desde diagnóstico por dermatólogo experto)
    - Brotes de DA hasta inclusión en el estudio (<10 brotes; 10-30 brotes; >30 brotes/curso continuo)

- Antecedentes familiares de dermatitis atópica en familiares de 1º grado (sí/no)
- Antecedente personal de asma (sí/no)
- Antecedente personal de rinoconjuntivitis alérgica (sí/no)
- Antecedente personal de alergia alimentaria (sí/no)
- Tratamientos sistémicos previos recibidos (sí/no; en caso de sí, se especifica: corticoides orales, ciclosporina, metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo, dupilumab, inhibidores de JAK, fototerapia, otros)

▪ Caracterización de psoriasis (sólo en el grupo con esta enfermedad)
- Gravedad (PASI y BSA)
- Duración de la psoriasis (años desde diagnóstico por dermatólogo experto)
- Antecedente personal de artritis psoriásica (sí/no)
- Tratamientos sistémicos previos recibidos (sí/no; en caso de sí, se especifica: corticoides orales, ciclosporina, metotrexato, apremilast, azatioprina, micofenolato de mofetilo, fototerapia, biológico, otros)

- *Variables analíticas*
  - Colesterol total (mg/dL)
  - Colesterol LDL (mg/dL)
  - Colesterol HDL (mg/dL)
  - Triglicéridos (mg/dL)
  - Apolipoproteina A1 (mg/dL)
  - Apolipoproteina B (mg/dL)
  - Lipoproteína a (mg/dL)
  - Glucemia basal (mg/dL)
  - Resistencia a la insulina (*Homeostatic model assessment for insulin resistance* -HOMA-IR-)
  - IgE (KU/L)
  - PCR ultrasensible (mg/dL)
  - Haptoglobina (mg/dL)

- Neutrófilos ($x10^3/\mu L$)
- Linfocitos ($x10^3/\mu L$)
- Monocitos ($x10^3/ \mu L$)
- Plaquetas ($x10^3/\mu L$)
- Índice neutrófilo-linfocito (NLR)
- Índice de inmunidad-inflamación sistémica (SII)
- Índice monocito-HDL (MHR)
- Análisis de proteómica: set protómico Olink® Target 96 Cardiovascular III (Véase Anexo III).

3. Metodología de determinación de variables

3.1. Determinación de aterosclerosis subclínica mediante ecografía de arterias carótidas y femorales

Todos los estudios ecográficos se realizaron con el mismo equipo ecográfico (MyLab 25 Gold ultrasound system -Esaote, Florence, Italy-) y por un mismo radiólogo experimentado. Las imágenes se obtuvieron utilizando una sonda bidimensional lineal de alta frecuencia (sonda Esaote CA541 convex). Todos los participantes fueron sometidos al mismo estudio ecográfico, que ya ha sido descrito en trabajos previos con resultados consistentes[245].

Arterias carótidas

Se examinaron las arterias carótidas de manera bilateral, tanto en cortes transversales como en cortes longitudinales, en un trayecto comprendido desde la fosa supraclavicular hasta el ángulo submandibular. Se incluyó la arteria carótida común, el bulbo carotídeo y los orígenes de las arterias carótid*as externas e internas*.

Arterias femorales

Las arterias femorales comunes fueron del mismo modo examinadas de manera bilateral, estudiando un segmento de 20 mm proximal a su bifurcación en las arterias femoral superficial y profunda.

Cálculo del IMT

Para la medición del IMT femoral y carotideo, se consideró el valor promedio de la distancia entre la interfaz luz carotidea/femoral-intima y la interfaz media-adventicia a lo largo de 10 mm y en 3 puntos distintos de cada arteria. El cálculo del IMT se efectuó no como un *end-point* del estudio, sino como una variable necesaria para la definición y caracterización de la placa de ateroma (ver a continuación).

Definición de placa de ateroma y de aterosclerosis subclínica

La presencia de placas de ateroma se definió en base a los siguientes hallazgos:

- Protusión focal dentro de la luz vascular de un grosor > 0.5 mm.
- Protusión focal dentro de la luz vascular > 50% del IMT circundante.
- Engrosamiento difuso > 1.5 mm medido entre la interfaz media-adventicia e intima-lumen.

Como ya comentamos, la presencia de aterosclerosis subclínica se definió como la presencia de al menos una placa de ateroma en cualquiera de los territorios vasculares estudiados (carótida derecha, carótida izquierda, femoral derecha y femoral izquierda).

3.2. Determinación de variables demográficas, clínicas y antropométricas

A todos los sujetos del estudio, tras la verificación del cumplimiento de los criterios de inclusión y de la ausencia de algún criterio de exclusión, se les realizó una historia clínica detallada en la que se recogieron los antecedentes patológicos personales y familiares (1º grado) relacionados con las variables del estudio. Se recogió así mismo medicación actual y pasada. Los sujetos fueron también interrogados acerca de:

- Hábito tabáquico[246]:
    - Fumador actual: Sujetos con un consumo acumulado > 100 cigarrillos y que fumen actualmente (al menos 1 cigarrillo en el último mes).
    - Exfumador: Sujetos con un consumo acumulado > 100 cigarrillos, pero que hayan abandonado el hábito tabáquico.
    - No fumador: Sujetos que nunca hayan fumado o con un consumo acumulado < 100 cigarrillos.
- Sedentarismo: Se definió su presencia en base a un nivel de actividad física equivalente a < 30 minutos de movimiento al día.

- Sueño: Se valoró con el Insomnia Severity Index (ISI), encuesta validada para valorar la afectación del sueño tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica diaria[247]. Los pacientes se clasificaron como no insomnio con una puntuación entre 0-7; como insomnio leve con puntuaciones entre 8-14; insomnio moderado 15-21; insomnio grave 22-28.

La exploración física se llevó a cabo el mismo día del estudio ecográfico. Los sujetos fueron pesados y medidos por la mañana, transcurridas al menos 8 horas de ayuno, descalzos y con ropa ligera. El IMC se calculó de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 (m^2)$$

En cuanto al perímetro abdominal, se midió con una cinta métrica flexible, tras una inspiración no forzada y con el paciente en bipedestación, a mitad de camino entre la última costilla y la cresta ilíaca.

La TA fue obtenida al final de la exploración física y antes del estudio analítico. El valor final de TA fue la media de tres medidas consecutivas utilizando un esfingomanómetro automático (OMRON M10-TI, OMRON Healthcare Co. Ltd. Kyoto, Japón). Dichas medidas se tomaron con el paciente sentado, dejando pasar 5 minutos entre cada toma.

3.2.1. Definición de factores de riesgo cardiovascular clásicos, de síndrome metabólico y de riesgo cardiovascular a 10 años

- Hipertensión arterial: Se definió como una TA sistólica ≥ 140 mmHg y/o una TA diastólica ≥ 90 mmHg, o bien como el uso de medicación antihipertensiva[248].
- Dislipemia: La presencia de dislipemia se definió en base a un colesterol total ≥ 240 mg/dL, un colesterol-LDL ≥ 160 mg/dL, un colesterol-HDL < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres, triglicéridos ≥ 150 mg/dL, o bien por el empleo de tratamiento hipolipemiante en el paciente[249].
- DM: Definida por una glucemia basal (tras 8 horas de ayuno) ≥ 126 mg/dL o por el uso de medicación antidiabética[250].
- Tabaquismo: Véase previamente.
- Síndrome metabólico: para la determinación de la presencia de síndrome metabólico, se emplearon los criterios de la *International Diabetes Federation (IDF)* para población europea, que se muestran en la Tabla 3. Para el diagnóstico

de síndrome metabólico se requirió que el paciente presentara al menos 3 criterios[251].

Medida	**HOMBRES**	**MUJERES**
Circunferencia abdominal		
• *Canadá/EEUU*	≥102	≥88
• *Europeos/subsaharianos/mediterráneos/oriente próximo*	≥94	≥80
• *Asiáticos/japoneses; Centro y sudamericanos*	≥90	≥80
Triglicéridos (mg/dL) o tratamiento para reducción	≥150	
HDL-C (mg/dL) o tratamiento para su elevación	≤40	≤50
Presión arterial (mmHg) o tratamiento antihipertensivo	Sistólica ≥130 y/o diastólica ≥85	
Glucemia (mg/dL) o tratamiento para DM	≥100	

Tabla 3: Criterios de la *International Diabetes Federation* para el diagnóstico de síndrome metabólico. Adaptado de *Alberti et al*[251]. DM: diabetes mellitus; HDL: high density lipoprotein.

- Riesgo cardiovascular a 10 años: El riesgo cardiovascular a 10 años se calculó con el *score* de riesgo de Framingham para "enfermedad cardiovascular general" (incluye cardiopatía isquémica, ictus, enfermedad arterial periférica e insuficiencia cardíaca), que valora la edad, el sexo, los antecedentes de DM (sí/no), de tabaquismo (sí/no), y de tratamiento anti-hipertensivo (sí/no), así como los niveles de TA sistólica y diastólica, colesterol total y HDL[252]. Se empleó este *score* de riesgo ya que permite el cálculo del riesgo cardiovascular en un abanico de edades (30-79 años) más amplio que el SCORE2 (40-69 años)[253] y las ecuaciones ASCVD (40-79 años)[254].

3.3. Determinación de variables asociadas a inflamación sistémica

Además de la PCR-ultrasensible, se analizaron índices de inflamación sistémica estudiados previamente en enfermedades inflamatorias dermatológicas y accesibles a través de analítica básica:

NLR [108,255]: Neutrófilos (x10^3/µL)/Linfocitos (x10^3/ µL)

SII [256,257]: Neutrófilos (x10^3/mL)xPlaquetas (x10^3/mL)/Linfocitos (x10^3/ µL)

MHR [258]: Monocitos (x10^3/mL)/HDL (mg/dL)

3.4. Determinación de variables para caracterizar la dermatitis atópica

Estas variables se obtuvieron solo en el grupo de pacientes con DA. A través de la anamnesis, se recogió la duración de la enfermedad en años, si el paciente había presentado DA infantil (definida como aquella con un debut < 12 años), los tratamientos sistémicos que habían recibido previamente a la inclusión en el estudio y el número de brotes de DA de manera categorizada. Para la configuración de categorías, se le solicitó al paciente que diera de manera aproximada el número de brotes de DA que había presentado hasta su inclusión en el estudio, recurriendo posteriormente al análisis del histograma de dicha variable para establecer categorías homogéneas (<10/10-30/>30 o brote continuo). Por último, tanto a través de la anamnesis como de la revisión de la historia clínica electrónica, se determinó si el paciente presentaba antecedentes familiares de condiciones atópicas o antecedentes personales de asma, rinoconjuntivitis alérgica o alergias alimentarias.

3.4.1. Determinación de la gravedad de la dermatitis atópica

La gravedad de la DA fue valorada a través de las siguientes escalas:

- EASI: Se obtuvo una puntuación EASI de acuerdo a lo indicado en la Tabla 4. Cabeza y cuello, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores se valoraron por separado. En cada una de estas localizaciones, se evaluó el eritema, la induración, la excoriación y la liquenificación. Al grado medio de intensidad de cada signo en cada una de las 4 regiones corporales se le asignó una puntuación de 0-4. El área cubierta por lesiones en cada región corporal se calculó como el porcentaje del área total de esa región corporal en concreto, asignándose una puntuación de acuerdo al porcentaje estimado, tal y como aparece en la mencionada tabla. Existe además un multiplicador para cada región corporal. De este modo, en cada región se suman las puntuaciones de eritema, induración, excoriación y liquenificación. Esta puntuación se multiplica por la puntuación del área y por el multiplicador de cada región. Finalmente, se suman los 4 productos,

obteniéndose la puntuación final del EASI. La fórmula es la siguiente (siglas en Tabla 4)[259].

EASI = (CE+CI+Cex+CL)xACx0,1 + (TE+TI+TEx+TL)xATx0,3 + (SE+SI+SEx+SL)xASx0,2 + (IE+II+IEx+IL)xAIx0,4

Las puntuaciones obtenidas pueden oscilar entre 0 y 72. La puntuación 0 indica ausencia de enfermedad. De 1 a 7, la enfermedad se considerará leve. De 7.1 a 21, moderada. De 21.1 a 50, grave, y con 50.1 o más puntos, la enfermedad será considerada como muy grave[260].

Región corporal	Eritema (E)	Induracion (I)	Excoriacion(Ex)	Liquenificacion (L)	Severity Score	Puntuación del área (A)*	Multiplicador
Cabeza y cuello (C)	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3	CE+CI+Cex + CL	No eczema=0 1-9%=1 10-29%=2 30-49%=3 50-69%=4 70-89%=5 90-100%=6	0.1
Tronco (T)$^{\lambda}$	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3	TE+TI+ TEx+TL	No eczema=0 1-9%=1 10-29%=2 30-49%=3 50-69%=4 70-89%=5 90-100%=6	0.3
Extremidades superiores (S)	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3	SE+SI+SEx +SL	No eczema=0 1-9%=1 10-29%=2 30-49%=3 50-69%=4 70-89%=5 90-100%=6	0.2
Extremidades inferiores (I)$^{\delta}$	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3	IE+II+IEx+I L	No eczema=0 1-9%=1 10-29%=2 30-49%=3 50-69%=4 70-89%=5 90-100%=6	0.4

Tabla 4. Sistema de puntuación Eczema Area Severity Index (EASI). λ: Las axilas y las ingles se evalúan como parte de la región corporal del tronco; δ: las nalgas se evalúan como parte de las extremidades inferiores.

- BSA: Con objeto de medir la superficie corporal afecta por lesiones de DA, se utilizó la palma de la mano del paciente, incluyendo los dedos, teniendo en cuenta que su palma equivale a un 1% de su superficie corporal. La DA se consideró como moderada-grave si el BSA ≥ 10%[261].
- SCORAD: Este sistema de puntuación consta de 3 elementos: extensión corporal afectada (A), intensidad de la afectación (B) y síntomas subjetivos (C). En este caso, la extensión corporal se refiere al área corporal total afecta. Para el cálculo de la intensidad, el facultativo elegirá un área representativa de eccema, y en esa área se otorgará una puntuación de 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (grave) a cada uno de los siguientes ítems: eritema, edema/pápulas, excoriación, exudación/costras y xerosis. El sumatorio de cada ítem será la puntuación del apartado intensidad (mínimo 0, máximo 18). Finalmente, en cuanto a la valoración de los síntomas subjetivos, se pedirá al paciente que valore en una escala visual analógica en la que 0 será la ausencia del síntoma y 10 la peor gravedad imaginable del mismo, la gravedad del prurito y del trastorno del sueño[262]. El valor final de SCORAD se obtendrá de acuerdo a la siguiente fórmula:

SCORAD: A/5 + 7xB/2 + C

Las puntuaciones obtenidas con SCORAD pueden oscilar de 0 a 103. Como estratos de gravedad, se consideraron: 0-9.9, clareamiento casi total; 10-28.9 enfermedad leve; 29.0-48.9 enfermedad moderada; 49.0-103 enfermedad grave[263].

3.5. Determinación de variables para caracterizar la psoriasis

En los pacientes con psoriasis se recogió, a través de la anamnesis, la duración de la enfermedad en años y los tratamientos sistémicos recibidos previamente a la inclusión en el estudio. Además, tanto a través de la anamnesis como de la revisión de la historia clínica electrónica, se determinó si el paciente presentaba antecedentes artritis psoriásica, de acuerdo a los criterios CASPAR[264].

3.5.1. Determinación de la gravedad de la psoriasis

La gravedad de la psoriasis fue determinada de manera análoga a la gravedad de la DA, a través de sistemas de puntuación y de la evaluación de su extensión:

- PASI: El PASI se obtuvo de acuerdo a lo indicado en la Tabla 5, de una manera muy similar al EASI. De nuevo, la cabeza, el tronco, las extremidades superiores y las extremidades inferiores se evaluaron cada una por separado. En cada una de dichas localizaciones, se valoró el eritema, el engrosamiento de la lesión (elevación de la placa/induración) y la descamación. Al grado medio de intensidad de cada signo en cada una de las 4 regiones corporales se le asignó una puntuación de 0-4. El área cubierta por lesiones en cada región corporal se calculó como el porcentaje del área total de esa región corporal en concreto, asignándose una puntuación de acuerdo al porcentaje estimado. En cada región se suman las puntuaciones de eritema, engrosamiento y descamación, y esta puntuación se multiplica por la puntuación del área y por un multiplicador específico de cada región. La suma de los 4 productos así obtenidos da la puntuación PASI final de acuerdo a la siguiente fórmula:

PASI = 0.1x(EC+IC+DC)xAC + 0.2x(ES+IS+DS)xAS + 0.3x(ET+IT+DT)xAT + 0.4x(EI+II+DI)xAI

  El significado de las letras se especifica en la Tabla 5. La puntuación del PASI puede oscilar de 0 a 72[265]. Se define como psoriasis moderada-grave aquella con un PASI ≥ 10[266].

- BSA: Se calcula de manera análoga a lo descrito para DA. Se consideró que el paciente presentaba una psoriasis moderada-grave si el BSA ≥ 10%

Región corporal	Eritema (E)	Engrosamiento (I)	Descamación (D)	Severity Score	Puntuación del área (A)*	Multiplicador
Cabeza y cuello (C)	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3 Muy grave =4	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3 Muy Grave=4	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3 Muy grave=4	CE+CI+ CD	No placa=0 1-9%=1 10-29%=2 30-49%=3 50-69%=4 70-89%=5 90-100%=6	0.1
Tronco (T)$^{\lambda}$	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3 Muy grave=4	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3 Muy grave=4	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3 Muy grave=4	TE+TI+TD	No placa=0 1-9%=1 10-29%=2 30-49%=3 50-69%=4 70-89%=5 90-100%=6	0.3
Extremidades superiores (S)	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3 Muy grave=4	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3 Muy grave=4	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3 Muy grave=4	SE+SI+SD	No placa=0 1-9%=1 10-29%=2 30-49%=3 50-69%=4 70-89%=5 90-100%=6	0.2
Extremidades inferiores (I)$^{\delta}$	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3 Muy grave=4	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3 Muy grave=4	No =0 Leve= 1 Moderado=2 Grave=3 Muy grave=4	IE+II+ID	No placa=0 1-9%=1 10-29%=2 30-49%=3 50-69%=4 70-89%=5 90-100%=6	0.4

Tabla 5. Sistema de puntuación Psoriasis Area Severity Index (PASI). λ: Las axilas y las ingles se evalúan como parte de la región corporal del tronco; δ: las nalgas se evalúan como parte de las extremidades inferiores.

4. Estudio proteómico en sangre periférica

El estudio proteómico en sangre periférica se realizó a través de la plataforma OLINK (Olink Bioscience, Uppsala, Sweden), tecnología basada en el ensayo de extensión de proximidad (PEA, por sus siglas en inglés), que permite la detección y cuantificación de proteínas con bajas concentraciones en suero con una elevada sensibilidad y especificidad[267,268]. En esta tecnología, se emplean pares de anticuerpos unidos a oligonucleótidos de ADN y dirigidos a unas dianas específicas. Una vez el par de anticuerpos se une a su diana, se ligan los oligonucleótidos y se amplifican mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), generando una señal fuerte y dando lugar a nuevos amplicones de ADN con cada código de identificación de

sus respectivos antígenos. Posteriormente, los amplicones se cuantifican mediante una plataforma de PCR en tiempo real BioMarkTM HD de Fluidigm40[269].

Los sueros de los pacientes fueron recogidos y almacenados a -80ºC en el Biobanco del Hospital Universitario Ramón y Cajal IRYCIS (Registro Nacional de Biobancos B.0000678), integrado en la Plataforma de Biobancos y Biomodelos del ISCIII (PT20/0045), con la aprobación previa del Comité Ético correspondiente (véase apartado "6. Aspectos éticos y legales") al inicio de la colección, siendo procesados siguiendo los procedimientos normalizados. Se envió una alícuota de 20 microlitros de 34 pacientes con DA, 34 pacientes con psoriasis y 20 controles al Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC, Córdoba), donde se realizó un análisis de 92 biomarcadores proteicos relacionados con aterosclerosis pertenecientes al panel Olink Target 96 Cardiovascular III (véase Anexo …). Las proteínas presentes en este panel Olink fueron seleccionadas por jugar un papel etiopatogénico probado en la enfermedad cardiovascular, o por existir indicios de que podrían ser prometedoras a este respecto, pese a encontrarse en gran medida inexploradas a día de hoy.

5. Análisis estadístico

Una vez recogidos los datos, se continuó con el análisis estadístico, que se efectuó mediante el programa informático StataIC17 (Stata Corp., College Station, TX, USA). Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las características basales, demográficas y clínicas en los pacientes con DA, con psoriasis y en el grupo control, evaluando si existían diferencias en cuanto a las variables estudiadas entre los 3 grupos de sujetos mediante un análisis bivariante. Además, los pacientes con DA fueron estratificados en dos subgrupos atendiendo a la presencia de aterosclerosis subclínica, y se exploró mediante un análisis bivariante las variables que podrían asociarse con la presencia de placas en esta población. Se continuó con la construcción de 2 modelos multivariables en los que la variable dependiente fue la presencia de aterosclerosis subclínica. El primero se dirigió a evaluar si psoriasis y DA se asociaban de manera independiente con la presencia de placas de ateroma, en el segundo se exploraron los factores predictores de aterosclerosis subclínica específicamente en DA.

Se consideró como estadísticamente positivo un *p-value* < 0.05.

5.1. Análisis descriptivo

Las variables cualitativas se describieron mediante el uso de frecuencias absolutas y porcentajes. Para las cuantitativas, se empleó la media y la desviación estándar (SD, por sus siglas en inglés) si la variable presentaba una distribución normal, o la mediana y el intervalo intercuartílico (IQI, por sus siglas en inglés) en caso de variables no paramétricas. La normalidad se evaluó analizando la asimetría y la curtosis de la distribución de cada variable, así como su histograma.

5.2. Análisis bivariante

En el análisis bivariante, la significación estadística se evaluó con el test de la T de Student cuando se compararon 2 grupos o con el test ANOVA para las comparaciones de múltiples grupos en relación a variables cuantitativas paramétricas. Para variables no paramétricas, se emplearon el Wilcoxon rank sum test (2 grupos) o el test de Kruskall-Wallis (> 2 grupos). Se usó el test de la χ^2 de Pearson para las variables cualitativas. Las correlaciones entre variables cuantitativas se efectuaron con la correlación de Pearson si eran paramétricas y con el test de Spearman para no paramétricas.

5.3. Análisis multivariable

Se construyó un modelo de regresión logística multivariable para valorar si la psoriasis o la DA se asociaban de manera independiente con la presencia de placas de ateroma en el territorio carotideo y/o femoral (Modelo 1). En el modelo máximo inicial se valoró la inclusión de potenciales variables de confusión que previamente se hubieran relacionado con eventos cardiovasculares y con psoriasis/DA (edad, sexo, TA sistólica, TA diastólica, tabaquismo, sedentarismo, calidad del sueño, dislipemia, tratamiento con estatinas, DM, IMC, perímetro abdominal, HOMA-IR y PCR), así como interacciones de primer orden entre la exposición (DA/psoriasis) y las potenciales variables de confusión. En el caso de las variables con una relación clínica estrecha y fuertemente correlacionadas entre sí (rho ≥ 0.8), se dejó en el modelo máximo inicial aquella más accesible y/o que tuviera más valor clínico con objeto de evitar problemas de colinealidad. La Figura 8 representa en forma de un gráfico dirigido acíclico la hipotética relación causal con la psoriasis/DA y con la aterosclerosis subclínica de los potenciales confusores a incluir en el modelo máximo inicial. Después de excluir las interacciones no significativas, el modelo final incluyó sólo aquellas variables de confusión relevantes para el ajuste (es decir, aquellas que modificaron al menos un 10% el efecto de DA/psoriasis sobre la variable

dependiente), de cara a conseguir el modelo más parsimonioso y con una estimación más precisa (con el menor error estándar) del efecto de estas enfermedades sobre la presencia de placas de ateroma[270].

El segundo modelo multivariable (Modelo 2) se construye para explorar factores asociados a la presencia de placas de ateroma específicamente en DA. Debido a que la muestra se reduce considerablemente para este análisis (n=40), de cara a no generar modelos inestables, el número máximo de predictores a incluir fue de 4 (n/10). Aquellas variables con *p-value* ≤ 0.20 en análisis univariantes dirigidos a valorar su asociación con la presencia de placas de ateroma en DA se incluyeron en el modelo máximo inicial, considerando el riesgo cardiovascular a 10 años como un marcador integral de las variables necesarias para su cálculo (edad, sexo, tabaquismo, colesterol total, colesterol-HDL, TA). El modelo final se eligió por el método de todas las posibles ecuaciones, es decir, una vez valorados todos los submodelos que resultaron de las distintas combinaciones posibles de las variables del modelo máximo inicial, en función del criterio de información de Akaike (AIC) y del área bajo la curva (AUC) del submodelo. Se seleccionó el modelo con una mejor combinación de ambos criterios, teniendo en cuenta la limitación en el número de variables predictoras y el principio de parsimonia.

Como medida de asociación con el *outcome* (aterosclerosis subclínica) de las distintas variables incluidas en los modelos multivariables se reportó la Odds Ratio (OR). La significación de los términos incluidos en el análisis multivariable se calculó a través de la prueba de la razón de verosimilitud. Los errores estándar y el IC al 95% de la OR se calcularon con la prueba de Wald.

Por último, para explorar posibles mejoras en la predicción de la enfermedad cardiovascular en estos enfermos, se comparó el AUC del modelo con el AUC del *score* de Framingham, ya que es una de las herramientas más utilizadas para valorar el riesgo de enfermedad cardiovascular en la población general. La comparación entre ambas curvas se efectuó a través de la χ^2 de Pearson.

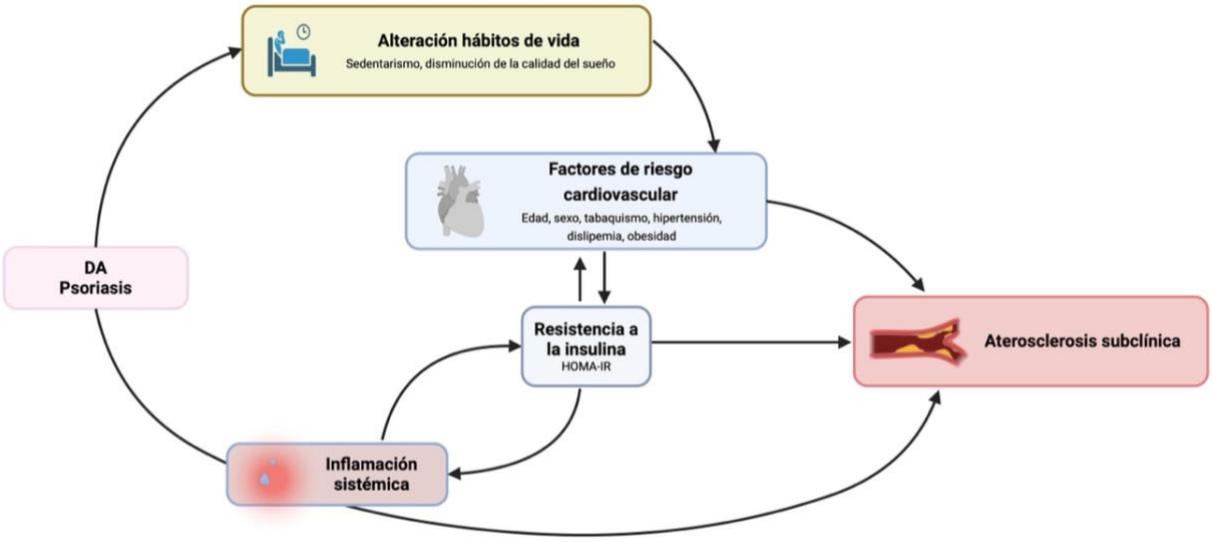

Figura 8: **Gráfico dirigido acíclico** en el que se representa la hipotética relación de los confusores introducidos en el modelo multivariable máximo inicial para evaluar el efecto de la DA y la psoriasis (variables de exposición) sobre la prevalencia de placas de ateroma (*outcome*). DA: Dermatitis atópica; HOMA-IR: *Homeostatic modelo for assessment of insulin resistance.*

5.4. Análisis estadístico de los datos proteómicos

Los datos proteómicos se analizaron usando lenguaje R (R-project.org), con el paquete R *lima.* Los distintos biomarcadores se mostraron en unidades de expresión normalizada de proteínas (NPX) en una escala $\log_2$. El análisis comparativo de los niveles proteicos entre grupos de enfermedad, incluyendo un subanálisis en el que se estratificó en aterosclerosis si/no dentro del grupo de DA y de psoriasis, se modeló a través de modelos lineales multivariables ajustados por el *score* de Framingham y el IMC. Se calculó el FC para cada proteína en las comparaciones DA vs. controles y Psoriasis vs controles, así como en el subanálisis aterosclerosis sí vs no, de cara a valorar la magnitud de la diferencia de expresión entre los distintos grupos. Se consideraron proteínas diferencialmente expresadas aquellas con un FC > 1.3 y $p<0.05$, en línea con otros trabajos en los que se realiza este análisis en sangre[240,241]. Se realizaron curvas ROC para valorar la capacidad predictiva de aterosclerosis de las proteínas más sobreexpresadas. Se estudiaron correlaciones lineales entre los niveles de expresión proteica y la gravedad de la enfermedad (EASI en DA, PASI en psoriasis) a través del coeficiente de correlación de Spearman. Además, se realizó un análisis de enriquecimiento a través de un análisis de conjunto de genes (GSEA) para explorar sí el perfil de expresión proteica en DA y en psoriasis se asociaba con alguna categoría funcional anotada en MSigDB[271].

6. Aspectos éticos y legales

6.1. Aspectos éticos

Tanto en la fase de diseño del protocolo como durante la ejecución del estudio se tuvieron en cuenta los principios éticos relacionados con la investigación en seres humanos incluidos en la Declaración de Helsinki. La Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud de la Universidad de Alcalá, así como el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Ramón y Cajal (Anexo I), aprobaron el protocolo de este estudio.

6.2. Aspectos legales

En cuanto al tratamiento de los datos personales recogidos para la investigación, procedentes de la anamnesis, exploración física, analítica y consulta de la Historia Clínica del paciente, se siguieron las medidas de seguridad establecidas para el cumplimiento del Reglamento General de protección de datos del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo, de la Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales y del Consejo del 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD).

6.3. Consentimiento informado

A su inclusión en el estudio, todos los sujetos fueron informados de las características y de los objetivos del trabajo. Se entregó una hoja de información, en la que además se incluyeron las condiciones de tratamiento de parte de sus muestras sanguíneas por parte del Biobanco del Hospital Universitario Ramón y Cajal. Se recogió el consentimiento de cada paciente por escrito. Una copia del consentimiento informado quedó bajo la custodia del mencionado Biobanco. En el Anexo II se muestra la hoja de información y de consentimiento informado.

RESULTADOS

1. Características basales de los pacientes con dermatitis atópica, con psoriasis y de los controles

Tras finalizar el periodo de reclutamiento, se incluyeron un total de 110 sujetos en el estudio: 40 pacientes con DA, 40 pacientes con psoriasis y 30 controles sanos. Todos los sujetos cumplieron con los criterios de inclusión anteriormente descritos.

1.1. Características demográficas, antropométricas y relacionadas con los factores de riesgo cardiovascular

La edad media global de la muestra (SD) fue de 40.5 años (11.0): 39.7 años (11.2) en el grupo con DA, 41.7 años (8.3) en el grupo de psoriasis y 39.8 años (13.8) en el grupo control, sin diferencias significativas (p=0.67). El porcentaje de hombres fue del 70% en los 3 grupos. El IMC fue ligeramente superior en el grupo con DA (mediana [IQI]) (26.5 [23.6-31.6]) y con psoriasis (25.9 [23.5-28.4]) con respecto a controles (24.4 [22.2-26.0]), aunque no se alcanzó la significación estadística (p=0.088). Donde sí se observaron diferencias fue en el perímetro abdominal, marcador de obesidad central, mostrando tanto los pacientes con DA (92 cm [87.8-102.5]) como los pacientes con psoriasis (95 cm [89-105]) diferencias significativas con respecto a controles (87 cm [82-94], p=0.0149 DA vs controles, p=0.0029 psoriasis vs controles).

También se observaron diferencias significativas en cuanto a distintos FRCV. De esta manera, tanto los pacientes con DA como los pacientes con psoriasis presentaron cifras significativamente superiores de TA sistólica (DA vs controles: 122.6 mmHg vs 116.8 mmHg, p=0.0219; psoriasis vs controles: 127.8 mmHg vs 116.8 mmHg, p=0.0028) y de hipertensión arterial (DA 30%, psoriasis 48% y controles 11%, p=0.044 DA vs controles; p=0.001 psoriasis vs controles). Así mismo, los pacientes con DA y con psoriasis mostraron prevalencias notablemente superiores de tabaquismo, especialmente de tabaquismo activo, cuando se compararon con controles (DA 42%, psoriasis 40%, controles 16.7%, $p<0.05$ para ambas comparaciones). Comparados con controles, los pacientes con psoriasis mostraron una prevalencia significativamente superior de síndrome metabólico (45% vs 17%, p=0.013), y los pacientes con DA mayor prevalencia de dislipemia (48% vs 23%, p=0.038). Este aumento de la prevalencia de los FRCV de manera individual se tradujo en un mayor riesgo cardiovascular a 10 años (DA 2.7% vs psoriasis 4.6% vs controles 1.9%), aunque sólo se observaron diferencias significativas

entre psoriasis y controles (p=0.0047). Por su parte, la DA mostró las mayores prevalencias de sedentarismo (DA 38% vs controles 13%, p=0.024) y la mayor afectación en la calidad del sueño, en términos de ISI, existiendo diferencias significativas tanto con los controles (mediana [IQI]) (DA 10 [5-16] vs controles 3 [1-5], p<0.001) como con los pacientes con psoriasis (DA 10 [5-16] vs psoriasis 4 [1.5-11], p=0.0038).

La Tabla 6 resume las características demográficas, antropométricas y en cuanto a FRCV de las 3 poblaciones.

	DA	**Psoriasis**	**Controles**	
	N=40	**N=40**	**N=30**	**p-value**
Edad, años	39.7 (11.2)	41.7 (8.3)	39.8 (13.8)	0.67
Mujeres, n(%)	12 (30)	12 (30)	9 (30)	1.00
IMC, kg/m^2	26.5 (23.6-31.6)	25.9 (23.5-28.4)	24.4 (22.2-26.0)	0.088
Perímetro abdominal, cm	92 (87.8-102.5)	95 (89-105)	87 (82-94)	**0.008**
TAS, mmHg	122.6 (13.9)	127.8 (16.4)	116.8 (11.4)	**0.008**
TAD, mmHg	81.0 (11.3)	82.1 (15.1)	76.5 (8.5)	0.14
Tratamiento anti-hipertensivo, n(%)	3 (8)	5 (12)	1 (3)	0.38
Hipertensión arterial, n(%)	12 (30)	19 (48)	3 (10)	**0.006**
Sedentarismo, n(%)	15 (38)	13 (32)	4 (13)	0.074
Tratamiento hipolipemiante, n(%)	4 (10)	4 (10)	2 (7)	0.86
Dislipemia, n(%)	19 (48)	17 (42)	7 (23)	0.10
Síndrome metabólico, n(%)	13 (32)	18 (45)	5 (17)	**0.044**
Tabaquismo, n(%)				**0.021**
- ***Ex fumador***	8 (20)	8 (20)	4 (13.3)	
- ***Fumador activo***	17 (42)	16 (40)	5 (16.7)	
Riesgo cardiovascular a 10 años, %	2.7 (1.7-7.3)	4.6 (3.0-6.9)	1.9 (1.0-6.5)	**0.009**
Calidad del sueño, n(%)				**0.005**
- ***No afectación***	14 (35)	15 (62)	22 (81)	
- ***Insomnio leve***	14 (35)	6 (25)	5 (19)	
- ***Insomnio moderado***	8 (20)	3 (12)	0 (0)	
- ***Insomnio grave***	4 (10)	0 (0)	0 (0)	

Tabla 6: Características demográficas, antropométricas y relacionadas con FRCV de los 3 grupos de pacientes. En negrita se marcan diferencias estadísticamente significativas. DA: dermatitis atópica; IMC: índice de masa corporal; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica. Las variables cuantitativas paraméticas se expresan como media (DE), las no paraméticas como mediana (IQI), y las cualitativas como número absoluto (%).

1.2. Características relacionadas con la dermatitis atópica y la psoriasis

El grupo de pacientes con DA presentó una enfermedad moderada-grave. La mediana de EASI (IQI) fue de 21.9 (17.2-28.2), con una mediana de BSA (IQI) del 40% (30-55). Además, se observó una elevada carga de comorbilidades atópicas, presentando el 40% de los pacientes al menos 2 comorbilidades del mencionado espectro (asma, rinoconjuntivitis alérgica o alergia alimentaria). La duración mediana de la enfermedad fue de 25 años (IQI 10-32.5), presentando el 72% de los pacientes DA desde la infancia.

El grupo de pacientes con psoriasis también presentó una enfermedad moderada-grave, caracterizada por una mediana de PASI de 9 (IQI 7-14) y una mediana de BSA de 8.5% (IQI 6-15). La duración de la enfermedad fue menor que la que encontramos en DA, de 17 años, y un 20% mostraron artritis psoriásica, en línea con otros trabajos previos.

Se observaron importantes diferencias entre el grupo de pacientes con DA y el grupo de pacientes con psoriasis en cuanto a los tratamientos sistémicos recibidos previamente a su inclusión en el estudio. De este modo, los pacientes con DA fueron tratados con más frecuencia con corticoides orales ($p<0.001$) y con ciclosporina ($p=0.004$), mientras que los pacientes con psoriasis recibieron con más frecuencia metotrexato ($p<0.001$) y fármacos biológicos ($p=0.001$), sin diferencias en cuanto a fototerapia.

La tabla 7 ofrece las variables relacionadas con la caracterización de la enfermedad y los tratamientos previos en el grupo de DA y psoriasis.

1.3. Características analíticas

Desde el punto de vista analítico, a nivel del perfil lipídico, no se observaron diferencias en cuanto al colesterol total entre las 3 poblaciones estudiadas, tampoco en las cifras de colesterol-LDL. Los pacientes con psoriasis mostraron cifras de colesterol-HDL (mediana [IQI]) significativamente inferiores con respecto a los controles (48 mg/dL [40-53] vs 56.5 mg/dL [44-61], $p=0.011$). Las cifras de triglicéridos fueron significativamente superiores con respecto a controles tanto en el grupo con DA (83 mg/dL [69-113] vs 61 mg [47-83], $p=0.0027$) como en el grupo de psoriasis (90 mg/dL [67-124] vs 61 mg [47-83], $p=0.0024$).

	DA N=40	Psoriasis N=40	p-value
EASI	21.85 (17.2-28.15)	-	-
SCORAD	55.22 (46.1-62.4)*	-	-
BSA	40 (30-55)	-	-
Asma, n (%)	17 (42)	-	-
Rinoconjuntivitis alérgica, n(%)	25 (62)	-	-
Alergia alimentaria, n(%)	9 (22)	-	-
≥ 2 comorbilidades atópicas	16 (40)	-	-
Antecedentes familiares atopia, n(%)	19 (48)	-	-
Duración DA, años	25 (10-32.5)	-	-
DA infancia, n(%)	29 (72)	-	-
Brotes DA, n(%)		-	-
< 10	12 (30)	-	-
10-30	12 (30)	-	-
>30/brote continuo	16 (40)	-	-
IgE, KU/L	1532.2 (650-3200)	-	-
PASI	-	9 (7.14)	-
BSA	-	8.5 (6-15)	-
Duración psoriasis, años	-	17 (10-34)	-
Artritis psoriásica, n(%)	-	8 (20)	-
Tratamiento sistémico previo, n(%)	34 (85)	33 (83)	0.762
- **Corticoides orales**	32 (80)	0 (0)	**<0.001**
- **Ciclosporina**	8 (20)	0 (0)	**0.004**
- **Metotrexato**	3 (8)	20 (53)	**<0.001**
- **Biológico**	0 (0)	9 (23)	**0.001**
- **Fototerapia**	8 (20)	6 (15)	0.754

Tabla 7. Caracterización del grupo de pacientes con DA y con psoriasis; BSA: superficie corporal afecta; DA: dermatitis atópica; EASI: Eczema Area Severity Index; PASI: Psoriasis Area Severity Index; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis. *n=35

El estudio del perfil lipídico se completó con el análisis de la apolipoproteína-A1, la apolipoproteína-B y la Lipoproteína(a). Si bien no se encontraron diferencias en cuanto a los niveles de apolipoproteína-B, los niveles de apolipoproteína-A1 fueron significativamente inferiores en psoriasis con respecto a controles (145 mg/dL [130-163] vs 167.5 mg/dL [143-181], p=0.011), de manera paralela a lo que sucedió con el colesterol-HDL, del cual es su principal componente. Del mismo modo, el ratio apolipoproteína-B/apolipoproteína-A1, marcador del balance plasmático entre las partículas aterogénicas ricas en apolipoproteína-B y las partículas anti-aterógenas ricas

en apolipoproteína-A1[272], fue superior en psoriasis que en controles (0.67 [0.57-0.79] vs 0.55 [0.45-0.65]), alcanzando esta diferencia la significación estadística (p=0.0043). No se encontraron diferencias en cuanto a los niveles de Lipoproteína(a).

La resistencia a la insulina se evaluó a través del HOMA-IR (mediana [IQI]). Tanto los pacientes con DA como los pacientes con psoriasis mostraron mayor resistencia a la insulina que los controles (DA 1.4 [1.2-2.1]; psoriasis 1.7 [1.1-2.7]; controles 1.1 [0.8-1.4]; DA vs controles p=0.002; psoriasis vs controles p=0.0005).

Por último, los niveles de inflamación sistémica se midieron a través de la PCR ultrasensible, del NLR, del MHR y del SII, marcadores inespecíficos que han demostrado correlacionarse con aterosclerosis subclínica en estados inflamatorios crónicos como la psoriasis[108,257,273]. Los 4 marcadores se encontraron significativamente elevados tanto en psoriasis como en DA, mostrando ambas entidades diferencias significativas con respecto a controles.

En la Tabla 9 se ofrece un resumen de las principales variables analíticas determinadas en el estudio. Además, en la Figura 9 se representa la distribución en forma de diagrama de cajas y bigotes de las variables inflamatorias evaluadas, y en la Figura 10 se muestran también diagramas de cajas y bigotes, pero en este caso de las variables analíticas relacionadas con el perfil lipídico y la resistencia a la insulina, de modo que podamos ver la magnitud de las diferencias entre grupos de manera gráfica.

	DA N=40	Psoriasis N=40	Controles N=30	p-value
Glucemia, mg/dl	91 (81-96.5)	88 (80.5-95)	89 (80-94)	0.80
HOMA-IR	1.4 (1.2-2.1)	1.7 (1.1-2.7)	1.1 (0.8-1.4)	**<0.001**
Colesterol total, mg/dl	189.4 (36.8)	190.9 (31.7)	188.5 (30.3)	0.96
Colesterol-HDL, mg/dl	49 (40.5-58.5)	48 (40-53)	56.5 (44-61)	0.054
Colesterol-LDL, mg/dL	117.4 (29.1)	123.4 (26.3)	119.9 (28.3)	0.62
Triglicéridos, mg/dl	83 (69-113)	90 (67-124)	61 (47-83)	**0.003**
Apolipoproteína A1, mg/dL	155 (135.5-180.5)	145 (130-163)	167.5 (143-181)	**0.043**
Apolipoproteína B, mg/dL	98.9 (23.1)	99.7 (17.7)	93.0 (20.2)	0.37
Ratio ApoB/ApoA1	0.59 (0.50-0.76)	0.67 (0.57-0.79)	0.55 (0.45-.65)	**0.021**
Haptoglobina, mg/dl	99.5 (63-141.5)	130.5 (102-152)	106 (68-145)	0.061
Lipoproteina(a), mg/dl	11.8 (5.8-36.6)	11.8 (3.8-24.9)	6.4 (3.4-25.3)	0.46
PCR-ultrasensible, mg/dL	2.3 (1.6-4.6)	1.9 (1.3-4.6)	0.5 (0.4-1.4)	**<0.001**
NLR	2.3 (1.7-3.0)	2.0 (1.7-2.5)	1.4 (1.2-1.8)	**<0.001**
SII	543.0 (427.3-871.4)	475.5 (394.8-689.3)	315.1 (255.4-435.0)	**<0.001**
MHR	10.4 (8.1-15)	10.7 (8.5-15.2)	7.9 (6.1-10.2)	**0.002**

Tabla 9: Características analíticas de los pacientes con DA, con psoriasis y de los controles. HOMA-IR: Homeostatic model for assessment of insulin resistance. MHR: Índice monocito-HDL; NLR: Índice neutrófilo-linfocito; SII: Índice de inmunidad-inflamación sistémica; PCR: proteína C-reactiva. Las variables cuantitativas paramétricas se expresan como media (DE), las no paramétricas como mediana (IQI), y las cualitativas como número absoluto (%). En negrita se remarcan los p-valores estadísticamente significativos.

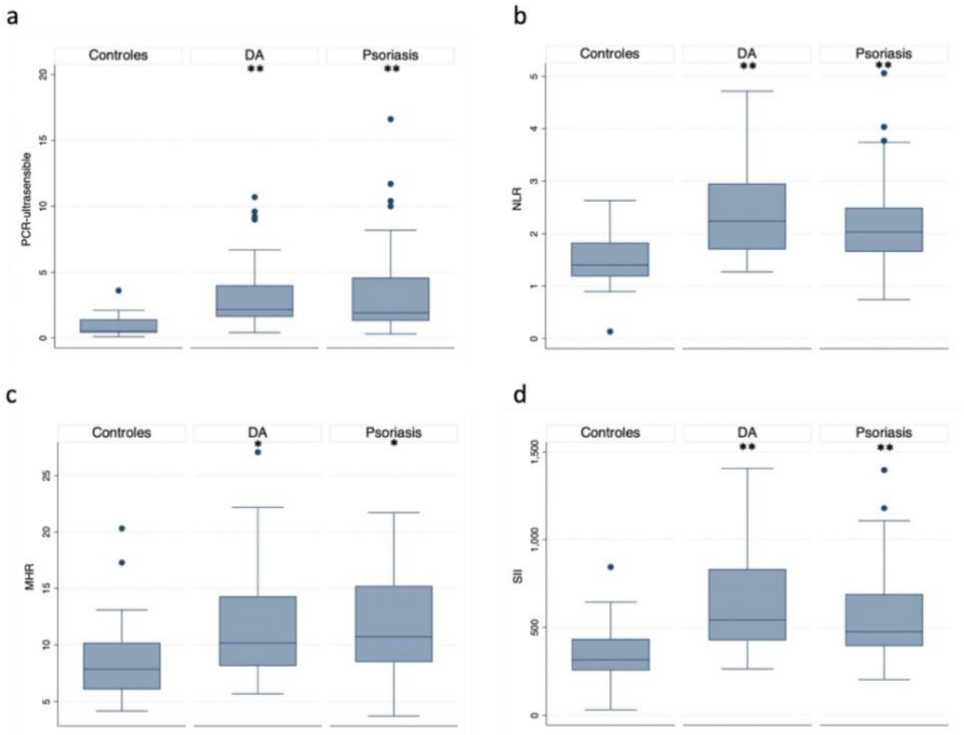

Figura 9: Diagrama de cajas y bigotes de la PCR-ultrasensible (a), del NLR (b), del MHR (c) y del SII (d) en las 3 poblaciones estudiadas. MHR: Índice monocito-HDL; NLR: Índice neutrófilo-linfocito; PCR: Proteína C-reactiva; SII: Índice de inmunidad-inflamación sistémica. *p<0.05; **p<0.001.

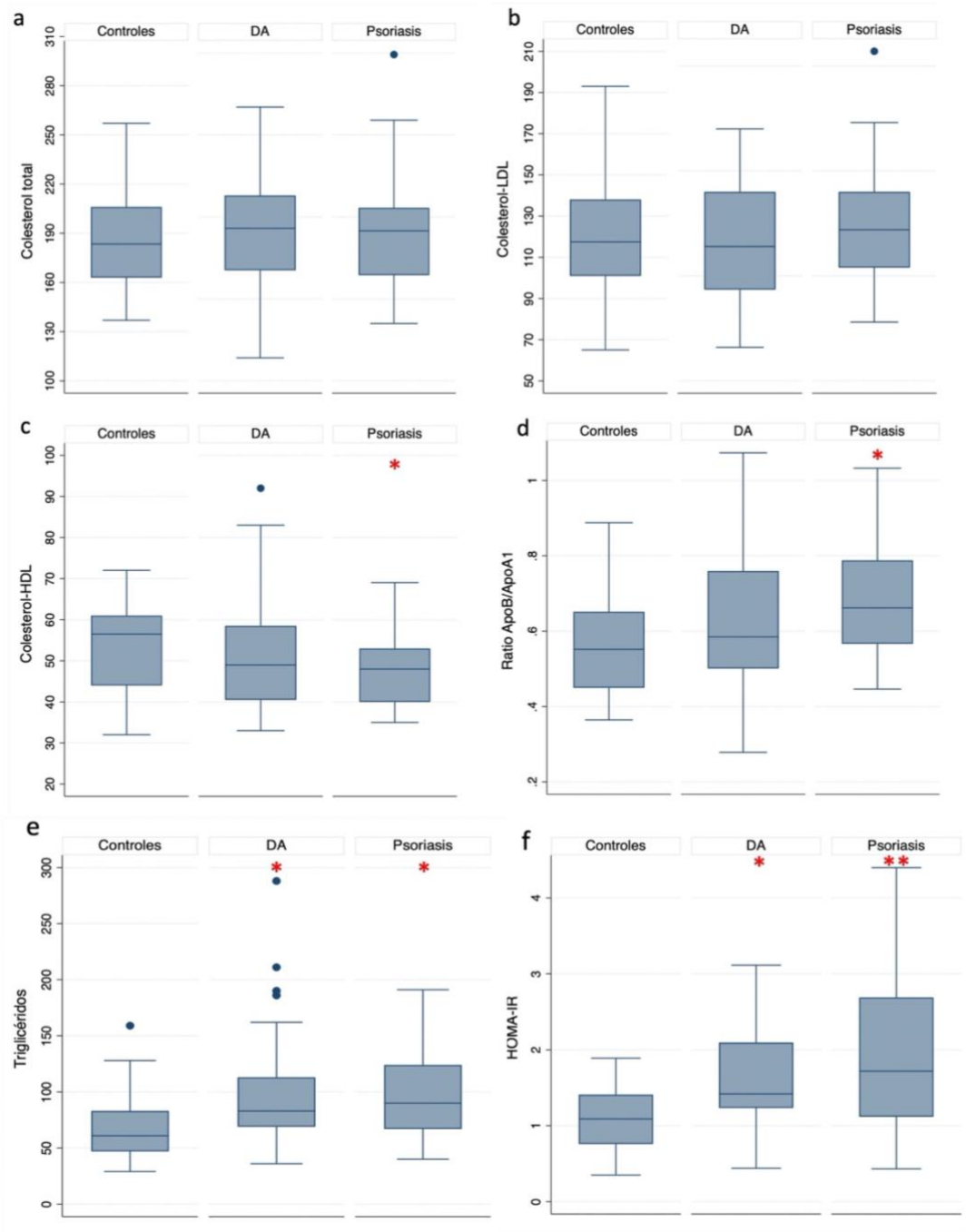

Figura 10: Diagrama de cajas y bigotes representando la distribución de las principales variables cuantitativas relacionadas con el perfil lipídico y con la resistencia a la insulina en los 3 grupos de pacientes. a) Colesterol total, mg/dl; b) Colesterol-LDL, mg/dL; c) Colesterol-HDL, mg/dL; d) Ratio Apolipoproteína-B/Apolipoproteína-A1; e) Triglicéridos, mg/dL; f) HOMA-IR. *p<0.05; **p<0.001. HOMA-IR: Homeostatic model assessment for insulin resistance.

2. Aterosclerosis subclínica

En la Figura 11 se muestra la prevalencia de aterosclerosis subclínica en las 3 poblaciones de estudio, con un desglose por territorios, ofreciendo además el porcentaje de afectación simultánea del territorio carotideo y femoral. Como se puede apreciar, la mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica, de acuerdo a la definición aportada en Métodos (apartado "3.1. Determinación de aterosclerosis subclínica mediante ecografía de arterias carótidas y femorales"), la encontramos en el grupo de psoriasis, siendo del 48%, significativamente superior a la encontrada en controles (17%, p=0.007). Los sujetos con DA presentaron una prevalencia de aterosclerosis subclínica del 38%, con una tendencia a la significación estadística al ser comparadas con el grupo control (p=0.056).

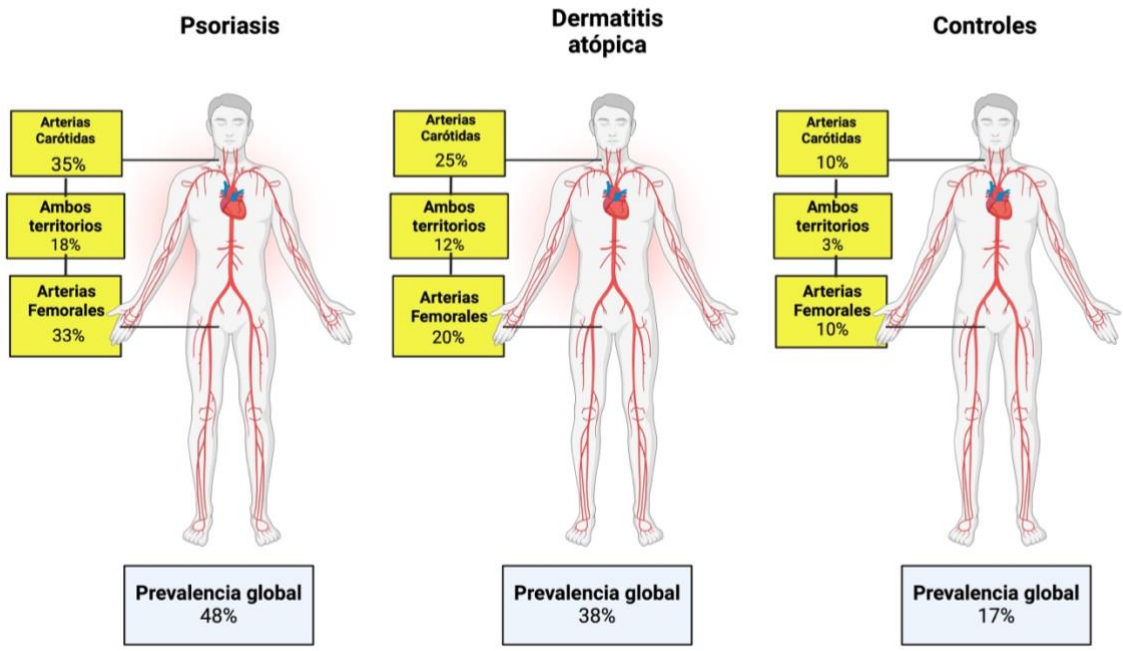

Figura 11: Prevalencia y distribución de aterosclerosis subclínica en psoriasis, dermatitis atípica y controles.

Los pacientes con psoriasis presentaron una prevalencia de placa a nivel carotideo del 35%, frente a una prevalencia del 10% encontrada en controles (p=0.016). La prevalencia de placas de ateroma en las arterias carótidas fue del 25% en dermatitis, superior a controles, pero sin alcanzar la significación estadística (p=0.110). La prevalencia de aterosclerosis a nivel femoral fue similar, del 33% en psoriasis, del 20% en DA y del 10% en controles (p=0.027 psoriasis vs controles; p=0.255 DA vs controles).

Más allá de la prevalencia de aterosclerosis, se valoró la carga aterosclerótica en los distintos grupos de estudio. Para ello se dividió a los pacientes en los siguientes grupos: aquellos sin placas, aquellos con enfermedad focal (1 territorio) y aquellos con enfermedad multifocal (≥ 2 territorios). Los datos de este análisis se ofrecen en la Figura 12. El porcentaje de pacientes con enfermedad multifocal fue del 30% en psoriasis, del 20% en DA y del 3.3% en controles (p=0.005 psoriasis vs controles; p=0.039 DA vs controles).

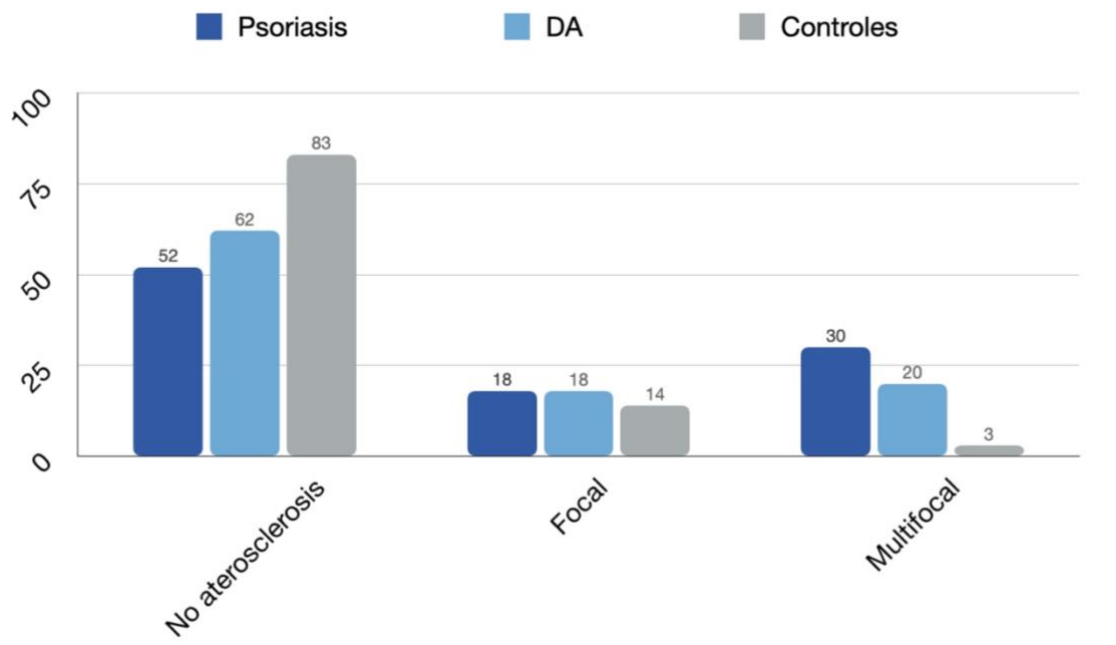

Figura 12: Distribución de carga aterosclerótica en pacientes con DA, con psoriasis y en controles. En el eje Y se representan porcentajes. El porcentaje de pacientes sin aterosclerosis, con enfermedad focal y con enfermedad multifocal se representa sobre la correspondiente barra. Se definió enfermedad focal como la afectación de 1 territorio, y enfermedad multifocal como la afectación de 2 o más territorios vasculares (carótida derecha, carótida izquierda, femoral derecha y femoral izquierda).

2.1. Regresión logística multivariable – Modelo 1

Una vez valoradas las diferencias "en crudo" en cuanto a prevalencia de aterosclerosis subclínica entre las distintas poblaciones de estudio, se construyó un modelo de regresión logística multivariable para determinar si la psoriasis o la DA se asociaban de manera independiente con la presencia de placas de ateroma, tal y como se especifica en Material y Métodos. El modelo final (n=105, tras excluir sujetos con valores perdidos) contuvo las variables enfermedad (Psoriasis/DA/Controles), edad, TA sistólica, HOMA-IR y PCR-ultrasensible. La psoriasis se asoció con la presencia de aterosclerosis subclínica con una

OR de 6.22 (IC 95% 1.39-27.84, p=0.017). La DA también se asoció de manera independiente con la presencia de placas, aunque con una OR menor (OR 4.61, IC 95% 1.03-20.60). La Tabla 10 ofrece los resultados del Modelo 1.

	OR	EE	IC 95%	p-value
DA	4,61	3,52	1,03-20,61	**0,046**
Psoriasis	6,22	4,76	1,39-27,84	**0,017**
Edad	1,12	0,03	1,06-1,18	**<0,001**
TAS	1,01	0,02	0,98-1,04	0,08
HOMA-IR	1,21	0,22	0,84-1,75	0,30
PCR-ultrasensible	1,06	0,06	0,94-1,19	0,35

Tabla 10: Modelo 1 de regresión logística multivariable para valorar el efecto de la DA y la psoriasis sobre la prevalencia de aterosclerosis subclínica, con las variables finalmente incluidas. En negrita se señalan las variables en las que se alcanza la significación estadística. EE: Error estándar; DA: Dermatitis atópica; HOMA-IR: *Homeostatic model for assessment of insulin resistance*; IC: Intervalo de confianza; OR: Odds ratio; PCR: Proteína C-reactiva; TAS: Tensión arterial sistólica.

2.2. Características asociadas a la presencia de aterosclerosis subclínica en el grupo de pacientes con dermatitis atópica

Como ya adelantamos, 15 pacientes en el grupo de DA presentaron aterosclerosis subclínica (38%). Comparados con aquellos sujetos sin placa, el grupo de pacientes con aterosclerosis y DA presentó una edad marcadamente superior (mediana [IQI]: 45 años [34-54] vs 32 años [31-39], p=0.007), observándose una mayor proporción de hombres (87% vs 60%, p=0.075). Si bien no se observaron diferencias en cuanto al IMC, sí que se apreció una tendencia a presentar con mayor frecuencia síndrome metabólico (47% vs 24%, p=0.14), mostrando el grupo de pacientes con aterosclerosis mayor resistencia a la insulina en términos de HOMA-IR (mediana [IQI]: 1.64 [1.30-3.11] vs 1.39 [1.03-1.76], p=0.049).

En cuanto a los FRCV clásicos, se observó una mayor prevalencia de hipertensión arterial (47% vs 20%, p=0.075), fundamentalmente a expensas de una mayor frecuencia de tratamiento anti-hipertensivo (20% vs 0%, p=0.02), sin diferencias en el perfil lipídico ni en la prevalencia de dislipemia. Tampoco encontramos diferencias en cuanto a tabaquismo, sedentarismo o insomnio. El riesgo cardiovascular a 10 años medido con el *score* de Framingham fue significativamente superior en el grupo de pacientes con aterosclerosis (5.3% vs 2.4%, p=0.021). En la Figura 13 se representan en diagramas de

cajas y bigotes las distribuciones de las variables relacionadas con el perfil lipídico y con la resistencia a la insulina en pacientes con DA en función de la presencia de placas.

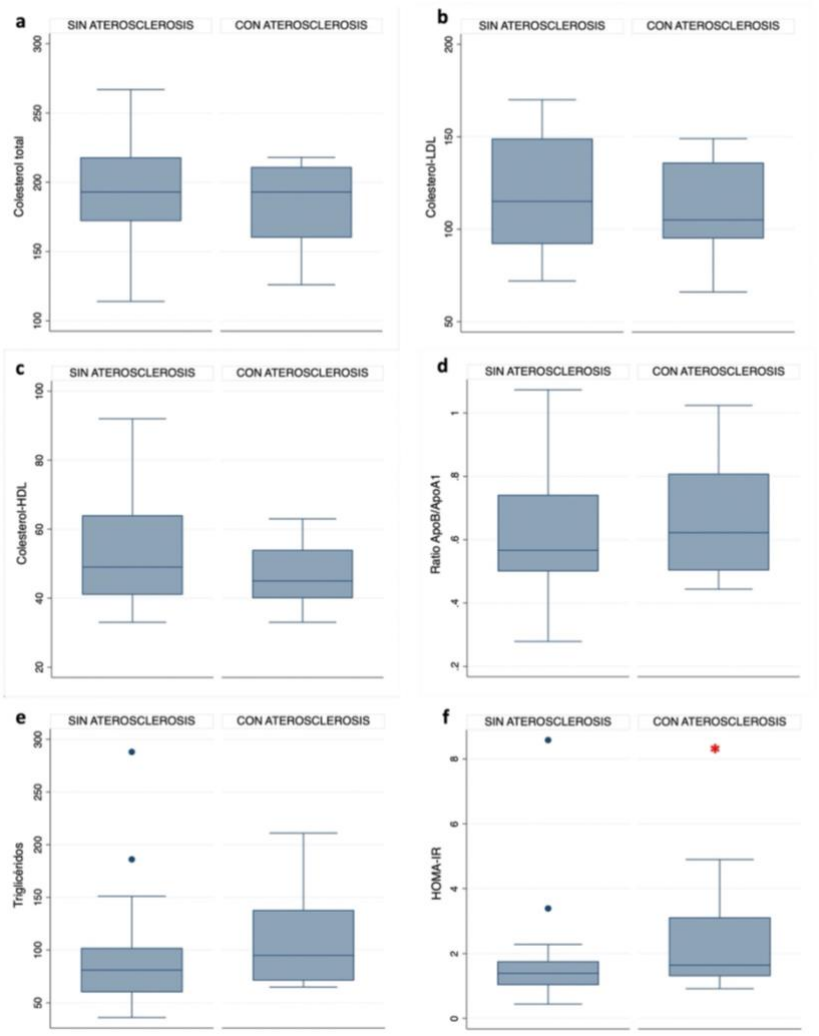

Figura 13: Diagrama de cajas y bigotes representando la distribución de las principales variables cuantitativas relacionadas con el perfil lipídico y con la resistencia a la insulina en pacientes con DA con y sin placas de ateroma. a) Colesterol total, mg/dl; b) Colesterol-LDL, mg/dL; c) Colesterol-HDL, mg/dL; d) Ratio Apolipoproteína-B/Apolipoproteína-A1; e) Triglicéridos, mg/dL; f) HOMA-IR. HOMA-IR: *homeostatic model assessment for insulin resistance.* *p<0.05.

Algunas características propias de la DA se asociaron positivamente con la presencia de placas de ateroma. De este modo, la gravedad de la enfermedad medida con el EASI fue superior en el grupo de pacientes con aterosclerosis (mediana [IQI]: 24.7 [20.3-37.5] vs 20 [16-23.1], p=0.022), así como la duración en años de la DA (mediana [IQI]: 32 [10-

42] vs 22 [10-27], p=0.031). En el grupo de pacientes con placas de ateroma también se observó un porcentaje significativamente superior de pacientes con 30 o más brotes de DA o con actividad continua de la enfermedad (60% vs 20%, p=0.046), así como una tendencia a haber sido tratados con más frecuencia con ciclosporina (33% vs 12%, p=0.10). En cambio, no encontramos diferencias en la prevalencia de otras comorbilidades atópicas como asma, rinoconjuntivitis estacional o alergias alimentarias, tampoco en los niveles de IgE ni en marcadores inespecíficos de inflamación sistémica como la PCR, el NLR o el SII, aunque se observó una tendencia a la significación estadística en el caso del MHR (p=0.089). La distribución de estos marcadores inflamatorios se representa en la Figura 14. Las variables demográficas, clínicas y analíticas no representadas en las anteriores figuras se ofrecen en la tabla 11.

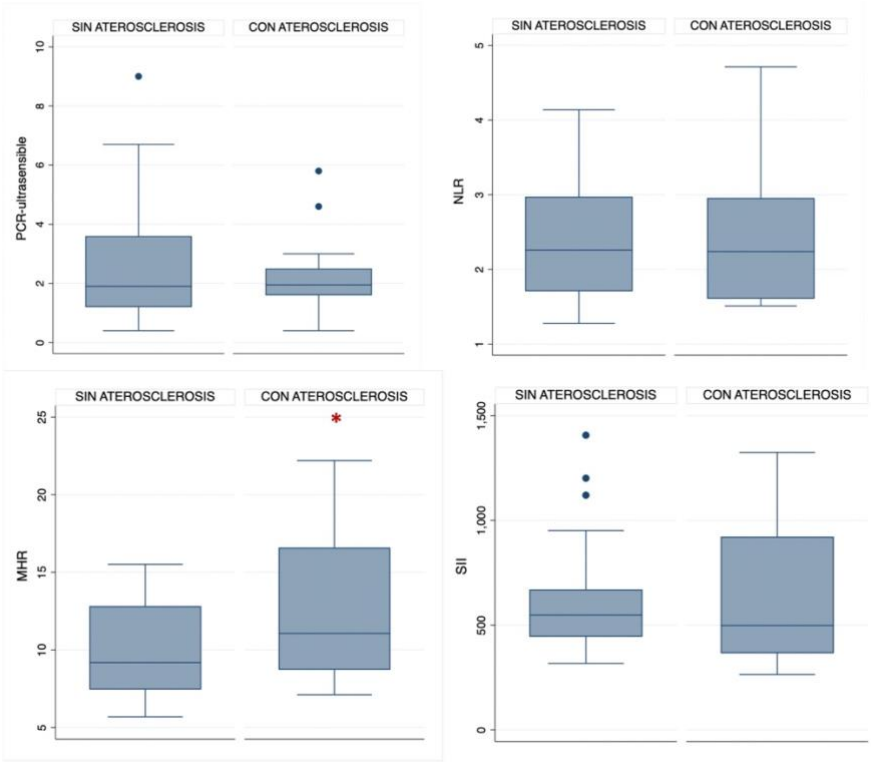

Figura 14: Diagrama de cajas y bigotes de la PCR-ultranensible (a), del NLR (b), del MHR (c) y del SII (d) en pacientes con DA en función de la presencia de placas de ateroma. MHR: Índice monocito-HDL; NLR: Índice neutrófilo-linfocito; PCR: Proteína C-reactiva; SII: Índice de inmunidad-inflamación sistémica. *p<0.1.

	Sin aterosclerosis	Con aterosclerosis	p-value
	N=25	**N=15**	
Edad, años	32 (31-39)	45 (34-54)	**0.007**
Sexo femenino, n (%)	10 (40)	2 (13)	0.075
Obesidad-Síndrome metabólico-Resistencia a la insulina			
IMC, kg/m2	25.8 (23.7-28.4)	26.9 (23.5-33.2)	0.45
Perímetro abdominal, cm	92 (88-99)	96 (86-119)	0.31
Síndrome metabólico, n(%)	6 (24)	7 (47)	0.14
FRCV y hábitos de vida			
HTA, n(%)	5 (20)	7 (47)	0.075
Tratamiento HTA, n (%)	0 (0)	3 (20)	**0.020**
Lipoproteína (a)	8.9 (4.5-35.5)	11.9 (7.3-44.9)	0.21
Dislipemia, n (%)	11 (44)	8 (53)	0.57
Estatinas, n(%)	1 (4)	3 (20)	0.10
Fumador actual, n(%)	10 (40)	7 (47)	0.68
Riesgo CV-10 años	2.4 (1.4-3.4)	5.3 (1.9-19.2)	**0.021**
Sedentarismo, n(%)	9 (36)	6 (40)	0.80
Insomnia Severity Index	11 (4.5-14.5)	9.5 (5-16)	0.79
DA, comorbilidades atópicas y tratamientos previos			
EASI	20 (16-23.1)	24.7 (20.3-37.5)	**0.022**
SCORAD	52.3 (45-60.1)	61.8 (51.1-64.9)	**0.044***
BSA	40 (25-46)	43 (30-65.5)	0.066
Duración enfermedad, años	22 (10-27)	32 (10-42)	**0.031**
Brotes de DA, n(%)			0.095
<10	8 (32)	4 (27)	
10-30	10 (40)	2 (13)	
>30/brote continuo	7 (28)	9 (60)	
Antecedentes familiares de atopia, n(%)	14 (32)	9 (43)	0.38
Asma, n (%)	10 (40)	7 (47)	0.68
Rinitis, n(%)	13 (52)	12 (80)	0.077
Alergia alimentaria, n(%)	6 (24)	2 (14)	0.47
≥ 2 comorbilidades atópicas, n(%)	9 (36)	7 (47)	0.50
IgE, U/mL	364 (120-2936)	793 (215-2678)	0.55
Corticoides orales, n(%)	21 (84)	11 (73)	0.41
Ciclosporina, n(%)	3 (12)	5 (33)	0.10

Tabla 11: Características clínicas de los pacientes con DA estratificados en función de la presencia de aterosclerosis. Las variables cuantitativas se expresan como mediana (IQI), las cualitativas como frecuencias y porcentajes. BSA: superficie corporal afecta; CV: cardiovascular; EASI: Eczema Area Severity Index; HDL: high density lipoprotein; HOMA-IR: *homeostatic model assessment of insulin resistance*; HTA: hipertensión arterial; IgE: inmunoglobulina E; IMC: índice de masa corporal; SCORAD: Scoring Atopic Dermatitis. *n=35

2.2.1. Asociaciones y correlaciones entre las distintas variables potencialmente implicadas en el desarrollo de aterosclerosis en dermatitis atópica

Teniendo en cuenta que los sujetos con y sin aterosclerosis en el grupo de pacientes con DA presentaron tanto una enfermedad más grave como una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, se decidió explorar la relación entre ambos grupos de variables, aún más teniendo en cuenta el impacto que la gravedad de la enfermedad puede presentar en los hábitos de vida del enfermo. A continuación, se especifican las asociaciones/correlaciones estadísticamente significativas.

En primer lugar, la gravedad de la enfermedad presentó asociaciones significativas o que rozaban la significación con el sedentarismo y el insomnio. Así, los pacientes con sedentarismo presentaron cifras superiores de SCORAD (SCORAD 61.2 vs 53.2, p=0.046), con una tendencia a la significación en el caso del EASI (EASI 26.5 vs 22.1, p=0.09). De la misma manera, el SCORAD se correlacionó positivamente con la afectación de la calidad del sueño medida con la escala ISI (rho=0.49, p=0.003). La correlación de esta variable con el EASI fue más débil (rho=0.29, p=0.14), probablemente porque el SCORAD incorpora medidas subjetivas, entre ellas la afectación del sueño, para su cálculo. En cualquier caso, los pacientes con insomnio moderado-grave presentaron cifras significativamente superiores tanto de SCORAD (62.5 vs 52.2, p=0.006) como de EASI (28.8 vs 21.6, p=0.021).

También observamos asociaciones con algún FRCV, de modo que los pacientes fumadores presentaron cifras superiores de SCORAD (60.3 vs 51.4, p=0.022) y de EASI (26.5 vs 21.7, p=0.10), y tanto el SCORAD como el EASI se correlacionaron negativamente con el colesterol HDL (SCORAD rho=-0.40, p=0.02; EASI rho=-0.34, p=0.03). Por último, el SCORAD y el EASI se correlacionaron positivamente con el MHR (SCORAD rho=0.44, p=0.01; EASI rho=0.32, p=0.05), y el EASI con los niveles de IgE (rho=0.31, p=0.05). En cuanto a la duración de la enfermedad, se correlacionó con la edad (rho=0.44, p=0.005) y con el *score* de Framingham (rho=0.34, p=0.03), observándose una tendencia a la significación con el SII (rho=0.28, p=0.09), y en el caso del número de brotes de DA, aquellos con ≥ 30 o actividad continua presentaron cifras significativamente superiores de triglicéridos (112.6 vs 90.8, p=0.04), y una tendencia a un mayor *score* de Framingham (8.9 vs 5.0, p=0.09).

Los pacientes con sedentarismo presentaron cifras significativamente superiores de alteración del sueño (ISI, 13.3 vs 9.4, p=0.04), IMC (29.8 vs 25.5, p=0.01) y PCR-ultrasensible (4.8 vs 2.3, p=0.01). El IMC se correlacionó con el perímetro abdominal (rho=0.91, p<0.001), con la resistencia a la insulina (HOMA-IR, rho=0.43, p=0.005), con los triglicéridos (rho=0.52, p=0.001), con la TA diastólica (rho=0.39, p=0.01) y con la PCR-ultrasensible (rho=0.36, p=0.02). Por su parte, el HOMA-IR se correlacionó, además de con el IMC y con el perímetro abdominal (rho=0.33, p=0.037), con la TA sistólica (rho=0.36, p=0.02) y diastólica (rho=0.36, p=0.02), con el *score* de Framingham (rho=0.38, p=0.02) y con la PCR-ultrasensible (rho=0.40, p=0.01). Por último, el *score* de Framingham se correlacionó, además de con las variables necesarias para su cálculo (edad, sexo femenino, tabaquismo, colesterol total, colesterol HDL y TA), con el perímetro abdominal (rho=0.32, p=0.04) y con los triglicéridos (rho=0.42, p=0.006).

2.2.2. Regresión logística multivariable – Modelo 2

Se realizó un análisis de regresión logística multivariable para la predicción de aterosclerosis subclínica en la población de sujetos con DA. De acuerdo a lo especificado en métodos, se consideraron para la construcción del modelo las siguientes variables: riesgo cardiovascular a 10 años con el *score* de Framingham, síndrome metabólico (sí/no), HOMA-IR, EASI, duración de DA (años), brotes de DA (<10/10-30/>30), rinitis alérgica (sí/no), tratamiento previo con ciclosporina, MHR y las interacciones EASI*duración de DA y EASI*riesgo cardiovascular a 10 años. EASI y SCORAD mostraron una elevada correlación (rho=0.81, p<0.001). Se decidió introducir EASI en el modelo máximo inicial por la presencia de 5 valores perdidos en SCORAD. Tras el análisis de 415 submodelos, el modelo seleccionado, de acuerdo a los mencionados criterios, fue el que se resume en la Tabla 12.

		AUC:	0.886
		AIC:	40.3
	OR	**IC 95%**	**p-value**
Riesgo cardiovascular a 10 años, %	1.12	1.01-1.25	**0.023**
EASI	1.13	1.01-1.27	**0.015**
Tratamiento previo con CsA	4.45	0.71-27.95	0.104

Tabla 12: Modelo de regresión logística multivariable para la predicción de placas de ateroma en sujetos con DA. AIC: Criterio de información de Akaike; AUC: Área bajo la curva; CsA: Ciclosporina A; EASI: Eczema Area Severity Index; HOMA-IR: *Homeostatic model for assessemt of insulin resistance*; IC: Intervalo de confianza; OR: Odds ratio.

Como podemos observar, la gravedad de la enfermedad medida con el EASI predijo la presencia de placas de ateroma independientemente del riesgo cardiovascular a 10 años del paciente y del tratamiento previo con ciclosporina. Además, la validez global del modelo para predicción de placas de ateroma en esta población fue relativamente elevada, del 88.6%, con una sensibilidad y especificidad para la predicción de placas de ateroma del 73.3% y del 87.5%, respectivamente.

La Figura 15 ofrece un esquema de los resultados del estudio de asociación/correlación y del análisis multivariable. En él sólo se representan las relaciones estadísticamente significativas de las distintas variables implicadas, aunque debe tenerse en cuenta su carácter exploratorio, ya que la dirección en la relación de las variables se decide por parte del investigador en base a estudios previos, pero no ha podido determinarse en el trabajo dado su carácter transversal.

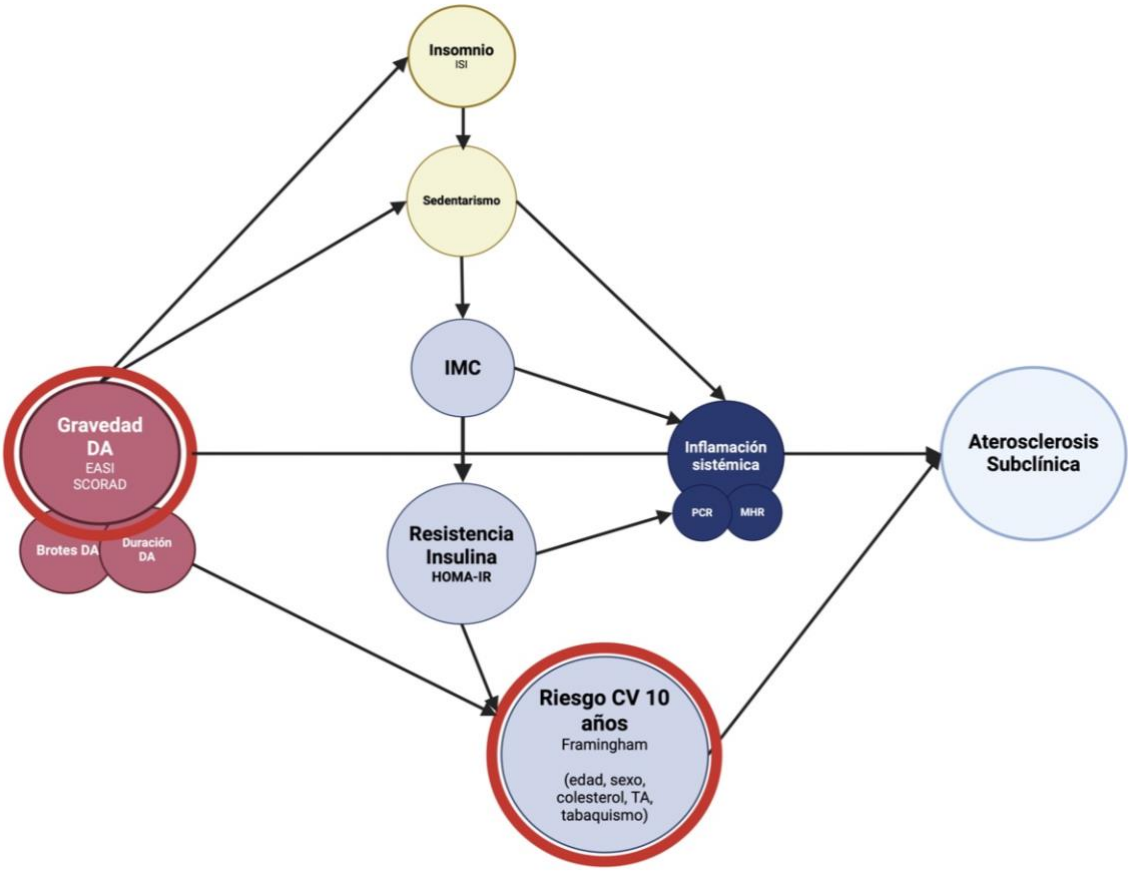

Figura 15: Hipótesis de la relación entre las distintas variables que podrían jugar un papel en el desarrollo de aterosclerosis en DA. Las flechas indican relaciones estadísticamente significativas. Se rodean con un círculo rojo aquellas variables que han demostrado asociarse con aterosclerosis subclínica de manera independiente en el análisis multivariable. DA: Dermatitis atópica; EASI: Eczema Area Severity Index; HOMA-IR: Homeostatic model for assessment of insulin resistance; ISI: Insomnia severity index; MHR: Índice monocito-HDL; PCR: Proteína C-reactiva; SCORAD: SCOring Atopic Dermatitis; TA: Tensión arterial.

2.2.2.1.Análisis comparativo de curvas ROC

La capacidad predictiva de aterosclerosis subclínica del modelo descrito se valoró, además, a través de un análisis de curvas ROC. Se comparó el AUC del mencionado modelo, que incluía las variables *score* de Framingham, EASI y antecedentes personales de tratamiento con ciclosporina, con el AUC del *score* de Framingham de manera aislada. El AUC del modelo multivariable fue significativamente superior a la del score de Framingham (88.6% vs 75.1%, p=0.047). De este modo, incorporar la gravedad de la enfermedad y, en menor medida, el antecedente de tratamiento previo con ciclosporina a los FRCV clásicos podría ser una medida útil para mejorar la predicción del riesgo cardiovascular en estos pacientes. La Figura 16 ofrece la comparativa de ambas curvas ROC.

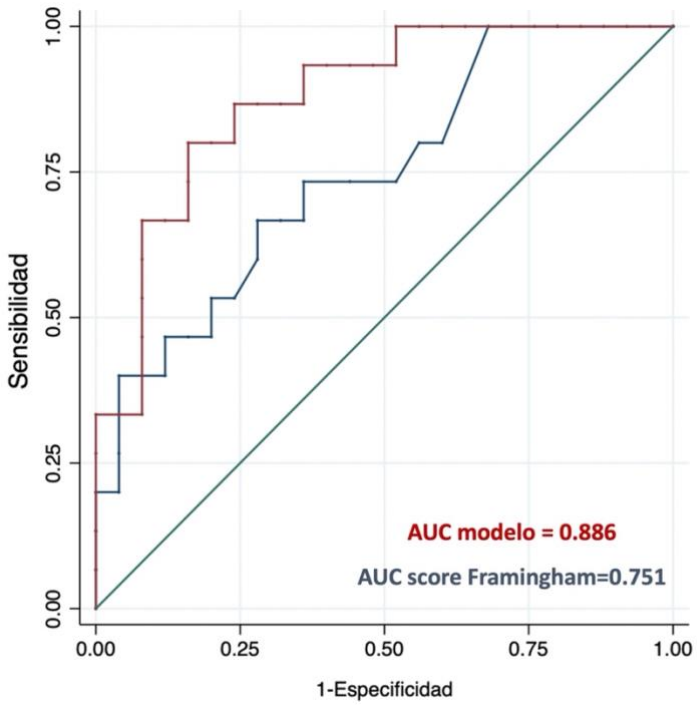

Figura 16: Curvas ROC del score de Framingham (azul oscuro) y del modelo multivariable construido para la predicción de la presencia de aterosclerosis subclínica en la población con DA. El outcome fue la presencia de al menos 1 placa de ateroma en cualquiera de los territorios evaluados. El modelo multivariable contuvo las variables *score* de Framingham, EASI y antecedente de tratamiento previo con ciclosporina.

3. Análisis proteómico de moléculas relacionadas con aterosclerosis

Se realizó un análisis proteómico en un subgrupo de pacientes con DA (n=34), con psoriasis (n=34) y en controles (n=20). Las características basales de los pacientes incluidos en este sub-análisis se resumen en la Tabla 13. Como puede apreciarse, sus características basales son muy similares a las de la muestra global.

	DA	**Psoriasis**	**Controles**	**p-value**
	N=34	**N=34**	**N=20**	
Edad, años	38.4 (11.9)	41.8 (8.9)	38.7 (13.3)	0.41
Mujeres, n(%)	10 (29)	10 (29)	6 (30)	1.00
IMC, kg/m2	26.9 (24.4-32.2)	26.0 (23.5-29.4)	24.3 (22.1-25.9)	0.058
Hipertensión aterial, n(%)	10 (29)	16 (47)	2 (10)	**0.017**
Síndrome metabólico, n(%)	10 (29)	16 (47)	2 (10)	**0.017**
HOMA-IR	1.4 (1.2-2.1)	1.7 (1.1-2.8)	1.0 (0.7-1.2)	**<0.001**
Colesterol total, mg/dl	194.8 (34.3)	190.9 (31.8)	193.4 (29.6)	0.88
HDL-colesterol, mg/dl	51.5 (41-59)	48 (40-55)	57.5 (45.5-64)	0.057
LDL-colesterol, mg/dl	121.8 (27.9)	122.5 (25.4)	123.8 (28.3)	0.97
Tabaquismo activo, n(%)	15 (44)	13 (38)	3 (15)	**0.020**
EASI	22.05 (17.4-28.4)	-	-	-
IgE, KU/L	621 (154-2970)	-	-	-
Eosinófilos, x103/µL	360 (240-610)	-	-	-
Asma, n (%)	15 (44)	-	-	-
PASI	-	9 (7-14)	-	-
PCR-ultrasensible, mg/dl	2.3 (1.6-4.6)	1.7 (1.2-4.6)	0.5 (0.4-1.2)	**<0.001**
Aterosclerosis subclínica, n(%)	13 (38)	17 (50)	4 (20)	0.091

Tabla 13: Características demográficas, clínicas y analíticas del grupo de pacientes incluidos en el análisis proteómico. EASI: Eczema area severity index; HDL: High density lipoprotein; HOMA-IR: Homeostatic model for assessment of insulin resistance; IMC: Índice de masa corporal; LDL: Low density lipoprotein; PASI: Psoriasis Area Severity Index; PCR: Proteína C-reactiva.

Usando la plataforma OLINK, se analizaron 92 proteínas relacionadas con aterosclerosis/riesgo cardiovascular en el suero de los pacientes descritos. Los sujetos con DA presentaron, en el análisis ajustado por el *score* de Framingham y el IMC, una sobreexpresión de 3 proteínas (supresor de tumorogénesis 2 [ST2], molécula de adhesión de células epiteliales [Ep-CAM] y fosfoglicoproteína de la matriz extracelular [MEPE]), con una infraexpresión de SELE y de FABP4 (FC > 1.3, $p<0.05$). El receptor tipo I de la IL-1 (IL-1RT1), la molécula A de adhesión de unión (JAM-A), la subunidad A del factor

de crecimiento de las plaquetas (PDGF subunit A) y la kalicreína-6 (KLK6) alcanzaron la significación estadística, aunque no el criterio de FC (Figura 17, a). En cambio, los pacientes con psoriasis presentaron un perfil proteómico caracterizado por una marcada sobreexpresión de elafina/Pl3 de manera aislada, con una infraexpresión de 3 proteínas: proteína 2 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-2), sustrato 1 de la proteína tirosina fosfatasa de tipo no receptor (SHPS-1) y hidrolasa de la bleomicina (BLM hidrolasa) (FC > 1.3, $p<0.05$). Si bien MMP-2, CD93, la subunidad alfa del receptor de la IL-2 (IL2-RA), el inhibidor 4 de la metaloproteinasa (TIMP4), el receptor 4 de efrina tipo B (EPHB4) y la Gal-3 alcanzaron la significación estadística ($p<0.05$), no cumplieron el criterio del FC (Figura 17, b). No encontramos, por tanto, una sobreexpresión o infraexpresión común con respecto a controles de ninguna de las proteínas evaluadas en pacientes con DA y con psoriasis.

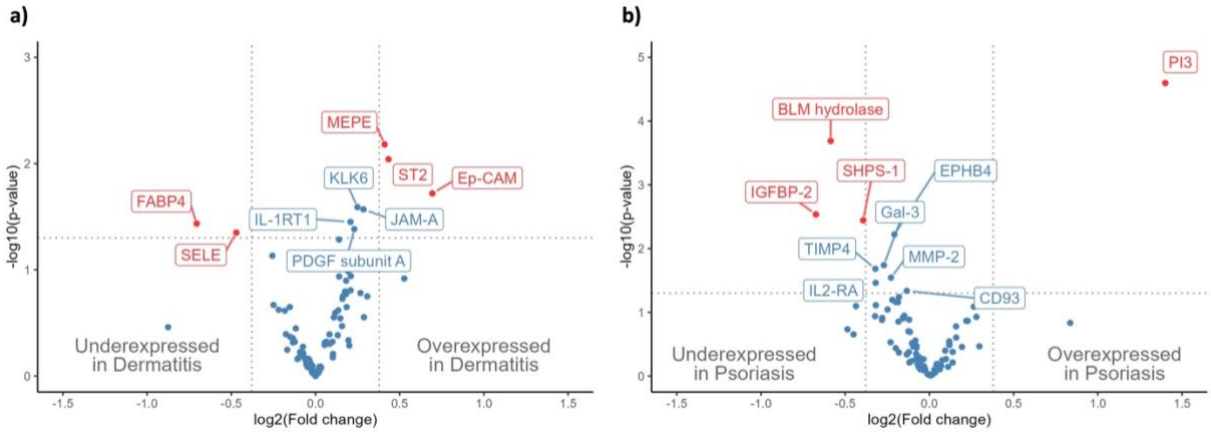

Figura 17: Diagrama de volcán en el que se muestran las proteínas diferencialmente expresadas en controles con respecto a DA (a) y a psoriasis (b). La línea gris horizontal muestra el nivel de significación estadística ($p<0.05$). Las dos líneas verticales muestran el Fold Change (FC) > 1.3, de modo que en rojo se representan aquellas proteínas diferencialmente expresadas (FC>1.3, $p<0.05$), y en azul proteínas que alcanzan la significación, pero no el criterio del FC. Véase el apartado Abreviaturas para ver el nombre completo de las moléculas.

3.1. Correlaciones de los marcadores proteicos en sangre periférica con la gravedad de la enfermedad

Para investigar si la gravedad de la afectación cutánea podría influir en los niveles de expresión proteica, se estudiaron correlaciones lineales con el EASI y el PASI en sujetos con DA y psoriasis, respectivamente. En el grupo de pacientes con DA, encontramos correlaciones positivas con la RETN (rho>0.3, $p<0.05$), así como con la carboxipeptidasa

A1 (CPA1), con la carboxipeptidasa B (CPB1) y con el inhibidor del activador del plaminógeno-1 (PAI-1) (rho>0.3, p<0.1). En cambio, se observó una correlación negativa con la secretoglobulina 3A2 (SCGB3A2) (rho< -0.3, p<0.05) y con el factor de Von Willebrand (vWF) (rho< -0.3, p<0.1).

Por su parte, en pacientes con psoriasis se hallaron correlaciones positivas con la KLK6, con la espondina-1 (SPON-1), con el EPHB4, con la IGFBP-7 y con la CPA1 (rho>0.3, p<0.05), así como una relación inversa con la cistatina-B (CSTB), con la aminopeptidasa N (AP-N), con el vWF y con SCGB3A2 (rho>-0.3, p<0.05 para CSTB y AP-N, p<0.1 para vWF y SCGB3A2). La Figura 18 muestra las correlaciones entre la gravedad de la DA y la psoriasis y los marcadores proteicos con p<0.1.

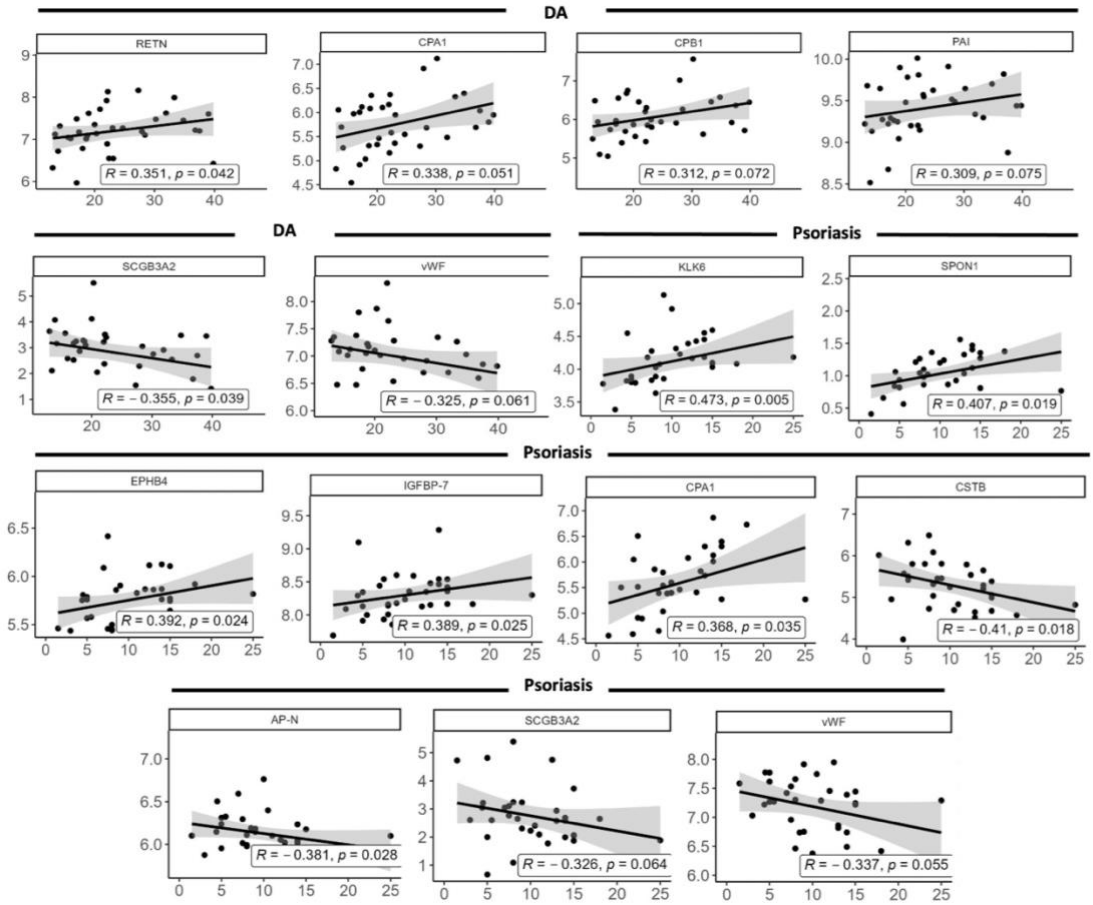

Figura 18: Correlaciones lineales entre la gravedad de la enfermedad (eje X – EASI en DA y PASI en psoriasis) y niveles de expresión proteica (eje Y). Cada proteína está etiquetada con sus siglas (véase texto 3.1. Correlaciones de los marcadores proteicos en sangre periférica con la gravedad de la enfermedad y sección de Abreviaturas). R=rho de Spearman.

3.2. Diferencias en cuanto a expresión proteica en pacientes con y sin aterosclerosis

Con el objetivo de identificar proteínas que pudieran tener un papel más específico en el desarrollo de aterosclerosis en ambos estados inflamatorios crónicos, las cuales podrían también constituir marcadores precoces de enfermedad cardiovascular en este contexto, se realizó un sub-análisis dentro del grupo de sujetos con DA y con psoriasis en el que se comparó el perfil proteómico de aquellos sujetos con y sin aterosclerosis, evaluándose además el AUC de los marcadores proteicos identificados para valorar su capacidad diagnóstica. La prevalencia de aterosclerosis subclínica en este subgrupo de pacientes fue, en DA, del 38% (n=13), y en psoriasis, del 50% (n=17). De nuevo, no encontramos ningún solapamiento en el perfil de sobreexpresión proteica entre ambas entidades. Dentro del grupo con DA, los sujetos con aterosclerosis mostraron una sobreexpresión diferencial (FC >1.3, $p<0.05$) de las siguientes proteínas: LDL-R (AUC 0.791, IC 95% 0.621-0.961), proteína homóloga delta 1 (DLK-1, AUC 0.678, IC 95% 0.490-0.865) y cadherina 5 (CDH-5, AUC 0.740, IC 95% 0.566-0.914), así como infraexpresión de IGFBP-2 (AUC 0.751, IC 95% 0.560-0.942) (Figura 19, a). La contactina-1 (CNTN1) y la proteína 1 del receptor de la transferrina (TR) alcanzaron la significación estadística, no así el criterio de FC.

En el caso de los sujetos con psoriasis, en el subgrupo con aterosclerosis subclínica se observó una sobreexpresión del miembro 10C de la superfamilia del receptor de TNF (TNFRSF10C, AUC 0.723, IC 95% 0.537-0.910) y del activador tisular del plasminógeno (t-PA, AUC 0.678, IC 95% 0.492-0.865) (FCH > 1.3, $p<0.05$), sin proteínas infraexpresadas. El inhibidor 4 de la metaloproteinasa (TIMP4) alcanzó la significación estadística, aunque no el criterio de FC (FC=1.23) (Figura 19, b).

En el Anexo IV se ofrecen los resultados relativos a las 92 proteínas evaluadas en las comparaciones DA vs controles, psoriasis vs controles, aterosclerosis sí vs aterosclerosis no en pacientes con DA y aterosclerosis sí vs aterosclerosis no en pacientes con psoriasis.

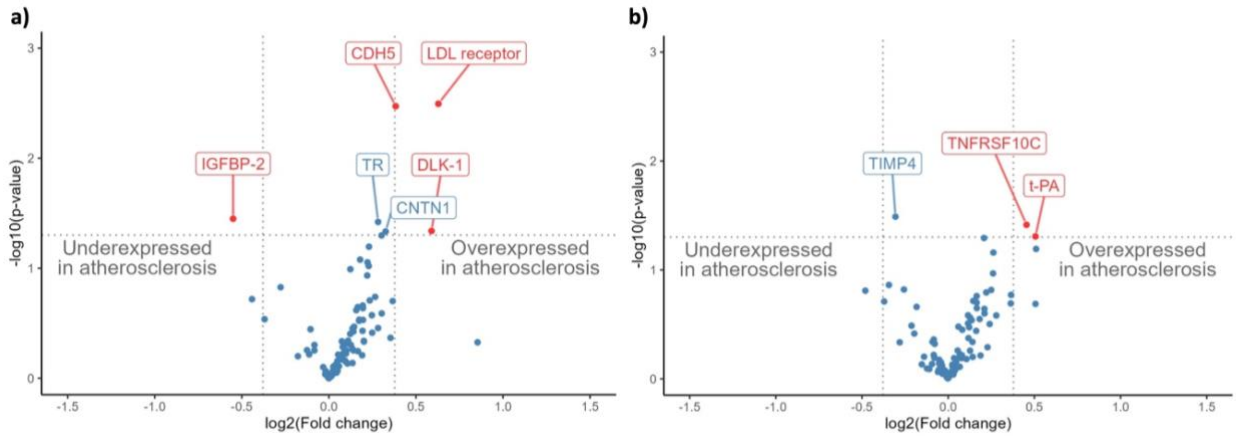

Figura 19: Diagrama de volcán en el que se muestran las proteínas diferencialmente expresadas entre aquellos con aterosclerosis vs sin aterosclerosis en DA (a) y en psoriasis (b). La línea gris horizontal muestra el nivel de significación estadística ($p<0.05$). Las dos líneas verticales muestran el *fold change* (FC) > 1.3, de modo que en rojo se representan aquellas proteínas diferencialmente expresadas (FC>1.3, $p<0.05$), y en azul proteínas que alcanzan la significación, pero no el criterio del FC. Véase el apartado Abreviaturas para ver el nombre completo de las moléculas.

3.3. Análisis de enriquecimiento (GSEA)

Se realizó, además, un análisis de enriquecimiento para comparar a través de esta metodología el perfil proteómico de pacientes con DA y con psoriasis. Comparadas con controles, las vías funcionales significativamente enriquecidas en el suero de los pacientes con DA fueron: diferenciación leucocitaria, sistema inmune innato, la degranulación de neutrófilos, gránulos terciarios de los neutrófilos, organización de la proyección celular, unión a moléculas de adhesión celular, desarrollo del epitelio y procesos biológicos implicados en la interacción inter-especies entre organismos. En el caso de la psoriasis, las vías enriquecidas implicaron los siguientes procesos: regulación positiva de la adhesión célula-célula de los leucocitos, respuesta defensiva frente a las bacterias, regulación de la respuesta inflamatoria, regulación de la respuesta defensiva, respuesta a compuestos con oxígeno, mesotelioma pleural maligno, activación linfocitaria, genes regulados al alza por la proteína quinasa 8 activada por mitógenos (MAPK8), respuesta a estímulos xenobióticos y respuesta a sustancias inorgánicas. La Figura 20 representa gráficamente los datos del GSEA. Como puede apreciarse, no existe solapamiento en las vías con un enriquecimiento positivo entre DA y psoriasis, en línea con el resto de análisis proteómicos.

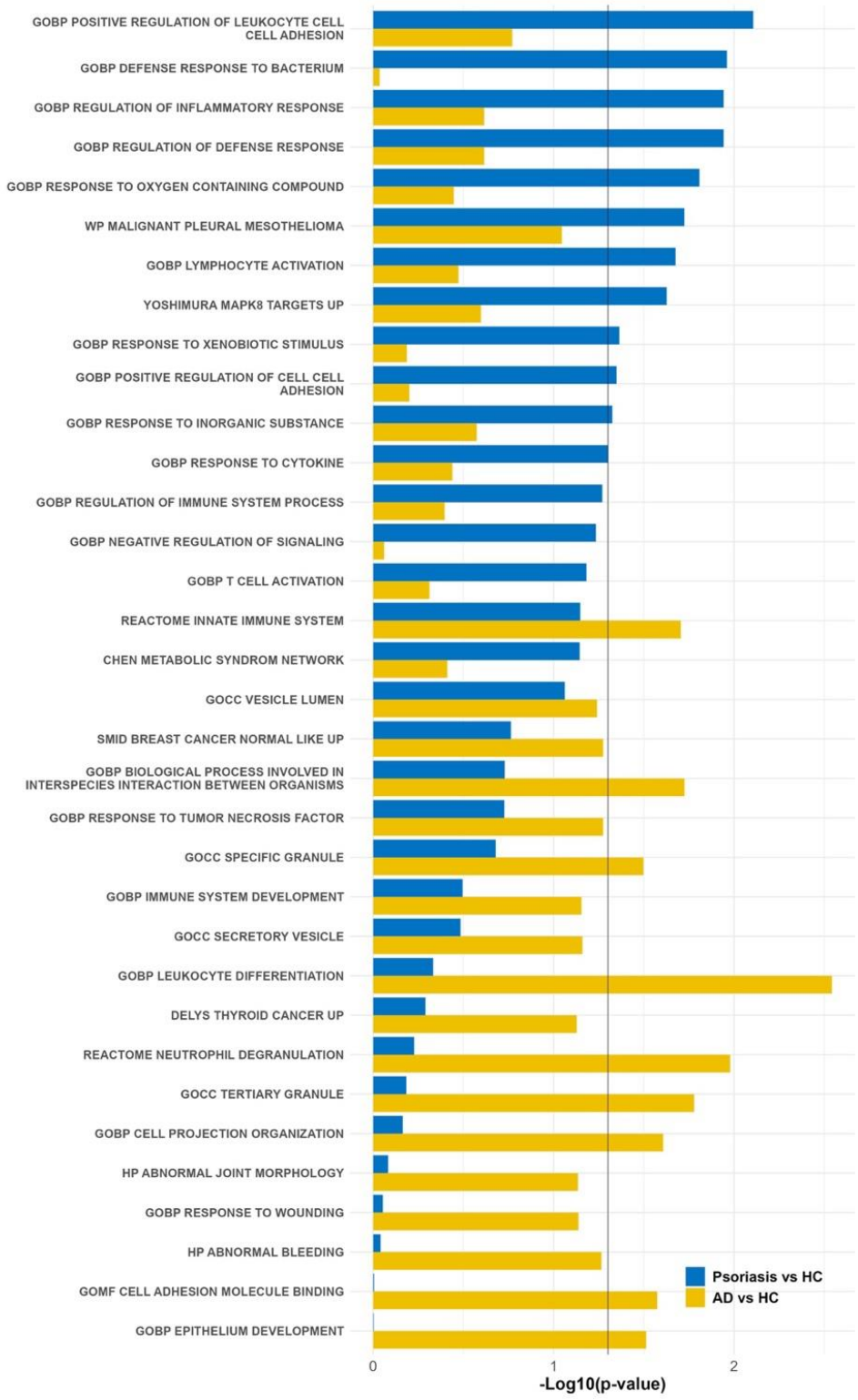

Figura 20: Análisis de enriquecimiento comparando las vías enriquecidas con respecto a controles en DA (amarillo) y psoriasis (azul). La línea negra vertical establece la significación estadística ($p<0.05$).

DISCUSIÓN

En el presente trabajo, los pacientes con DA presentaron, con respecto a los controles sanos, un aumento de la aterosclerosis subclínica a nivel de los territorios carotideo y femoral, hecho no previamente descrito en la literatura. Sin embargo, este aumento de prevalencia fue menor al encontrado en psoriasis, una enfermedad cutánea inflamatoria crónica con un perfil inmunológico muy similar al de las placas de ateroma, constituyendo para muchos un modelo de aterogénesis en estados inflamatorios crónicos[164].

Además, hemos identificado una serie de variables que podrían tener un papel etiopatogénico o influir sobre la presencia de placas de ateroma en la población con DA: además de los FRCV clásicos, varios de ellos aumentados en el grupo de DA con respecto a controles, la duración de la enfermedad, la actividad de la misma en cuanto a número de brotes y, sobre todo, su gravedad, fueron variables asociadas con la presencia de placas de ateroma en este grupo de pacientes. De hecho, la gravedad de la DA se asoció con la presencia de aterosclerosis incluso en modelos mutivariables que ajustaban por el *score* de Framingham, variable que integra los FRCV con más peso para predecir eventos cardiovasculares mayores en población general[252].

Por último, a través de un análisis de proteómica en sangre periférica dirigido a 92 proteínas previamente relacionadas con el desarrollo de aterosclerosis, hemos identificado un perfil de sobreexpresión proteica distinto en sujetos con DA y con psoriasis. Esto supone un paso para la caracterización molecular de las vías que podrían mediar la aterosclerosis en dos enfermedades asociadas a inflamación sistémica y que podrían encuadrarse dentro de los 2 polos clásicos de la inmunidad: la inmunidad Th2 y la inmunidad Th1/Th17.

Dermatitis atópica y aterosclerosis subclínica

Los estudios dirigidos directamente a evaluar aterosclerosis subclínica en DA son escasos. Hasta ahora, sólo *Hjuler et al.* han abordado este tema en un estudio con un tamaño muestral muy similar al nuestro y en el que también se incluyen sujetos con DA, con psoriasis y controles[109]. La presencia de aterosclerosis subclínica se evaluó a nivel coronario, a través de un angio-TC. A diferencia de nuestro trabajo, la mayor prevalencia de aterosclerosis coronaria subclínica se encontró en DA (48.1%), seguida por la psoriasis (38.2%), mostrando ambas enfermedades un aumento significativo con respecto a los controles (21.2%). Si bien es cierto que los resultados no son directamente comparables

con los de nuestro estudio, fundamentalmente porque ambos trabajos evalúan la aterosclerosis subclínica a distintos niveles, son varios los estudios que apuntan a la correlación, en muchos casos elevada, que existe entre la aterosclerosis a nivel carotideo y especialmente femoral con aquella encontrada a nivel coronario[118,274,275]. Esto refuerza el carácter multiterritorial y sistémico de la aterosclerosis, no siendo por tanto esperables grandes diferencias en cuanto a la prevalencia de aterosclerosis en los distintos territorios.

En este sentido, merece la pena reparar en que la prevalencia de aterosclerosis subclínica en los estados inflamatorios crónicos evaluados y en controles fue de un orden parecido en los dos estudios, oscilando entre el 38-48% en DA/psoriasis y entre el 17-21% en los controles, con una tendencia a una menor prevalencia en nuestro trabajo probablemente por la inclusión de una muestra de sujetos más joven. Esta similitud refuerza la consistencia de ambas investigaciones y ayuda a consolidar el posible aumento de la aterosclerosis subclínica que vemos en pacientes con enfermedades cutáneas inflamatorias crónicas asociadas a un componente de inflamación sistémica. Nuestro trabajo supone, además, un paso más allá, ya que tanto la DA como la psoriasis fueron predictores independientes de la presencia de placas de ateroma en modelos multivariables que ajustaban por otros factores de riesgo, algo no demostrado previamente en DA[109].

La principal diferencia con el estudio de *Hjuler et al.*[109], como ya señalamos, quizá resida en el hecho de que la prevalencia más alta de aterosclerosis subclínica se encontrara en DA y no en psoriasis. Podemos vernos tentados a plantear que quizá exista una distinta distribución de la aterosclerosis entre ambas entidades, con una mayor afectación femoral y carotidea en psoriasis, y una mayor afectación coronaria en DA. Sin embargo, es más probable que las diferencias encontradas se deban al error aleatorio propio de los estudios de este tamaño muestral. De hecho, tanto en nuestro trabajo como en otras publicaciones en las que se comparan psoriasis y DA, los sujetos con psoriasis muestran, por regla general, un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en sus distintas formas. En este sentido, en un trabajo de *Egeberg et al.* (Dinamarca, n=7.937 pacientes con DA, 24.505 con psoriasis y 79.370 controles), los pacientes con DA presentaron un menor riesgo de IAM y de ictus cuando se compararon con pacientes con psoriasis. En un sub-análisis en el que sólo se incluyeron sujetos con formas graves de DA y de psoriasis, la DA continuó presentando un riesgo significativamente menor de IAM, aunque la diferencia se redujo,

y en el caso de ictus, ambas entidades mostraron un riesgo similar[90]. De igual manera, *Radtke et al.*, empleando datos de un registro alemán basado en la información de un seguro de enfermedad obligatorio, analizan comorbilidades en 37.456 pacientes con psoriasis y 48.140 pacientes con DA. Los pacientes con psoriasis presentaron una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica (Razón de prevalencias 1.81, IC 95% 1.76-1.87)[142].

En cualquier caso, y más allá de la mera prevalencia de aterosclerosis subclínica, los pacientes con psoriasis mostraron en el trabajo de *Hjuler et al.* una enfermedad más grave, en términos de una mayor carga aterosclerótica y de una mayor complejidad. De este modo, la prevalencia de estenosis coronarias significativas fue del 14.6% en psoriasis, frente a un 0% en DA y en controles. Además, el 20% de los pacientes con psoriasis mostraron afectación de 3 vasos o del tronco coronario izquierdo, frente a sólo un 3.7% en DA y un 3% en controles[109]. Esta mayor carga aterosclerótica sí es consistente con la ya comentada mayor prevalencia/incidencia de eventos cardiovasculares reportada en la psoriasis con respecto a la DA, puesto que la enfermedad de 3 vasos o la afectación del tronco coronario izquierdo condicionan una mortalidad marcadamente superior cuando se comparan con formas menos extensas de aterosclerosis coronaria[276,277]. Además, estos hallazgos podrían ir en línea con los de nuestro estudio, ya que los pacientes con psoriasis presentaron la prevalencia más alta de enfermedad aterosclerótica multifocal, entendida como la afectación en un mismo paciente de 2 o más territorios vasculares.

Por último, además de la prevalencia y carga de la aterosclerosis subclínica, la composición de las placas de ateroma es otro punto importante y que amerita la realización de estudios que profundicen en el tema, especialmente en el contexto de enfermedades inflamatorias crónicas dermatológicas. Las placas con un aumento del contenido lipídico, fundamentalmente aquellas con un mayor *core* necrótico y una capa fibrosa delgada, son más vulnerables a la ruptura, lo cual supone el mecanismo de inicio más común del IAM[278,279]. En este sentido, varios estudios han puesto de manifiesto cómo la psoriasis se asocia a un fenotipo de aterosclerosis de alto riesgo, caracterizada por una elevada carga de aterosclerosis no calcificada rica en lípidos[198,280]. Además, esta carga aterosclerótica no calcificada parece correlacionarse con marcadores de inflamación sistémica, como el NLR o el MHR[108,258], y podría reducirse tras un año de tratamiento biológico[198,281], lo que sugiere que este fenotipo de aterosclerosis podría estar especialmente relacionado con la inflamación crónica que vemos en estas entidades. A

pesar de ello, a día de hoy no hay estudios que hayan explorado si los pacientes con DA muestran con mayor frecuencia que la población general dicho fenotipo de placa de ateroma de alto riesgo. Teniendo en cuenta nuestros hallazgos y los de *Hjuler et al.*, podría ser interesante continuar por esta senda, especialmente en sujetos con DA moderada-grave, que son aquellos en los que este componente de inflamación sistémica es más acusado[242].

Variables cardiometabólicas en dermatitis atópica y en psoriasis

Síndrome metabólico y resistencia a la insulina

La distribución de los FRCV en los sujetos de nuestro estudio siguió, en muchos casos, un curso paralelo a los hallazgos que encontramos en cuanto a la prevalencia de aterosclerosis subclínica. Así, los pacientes con DA mostraron, a pesar de no existir diferencias en cuanto a edad y sexo, una prevalencia significativamente superior de hipertensión arterial cuando se compararon con los controles sanos, fundamentalmente a expensas de una mayor TA sistólica. Sin embargo, de nuevo las cifras fueron menores que las que encontramos en psoriasis, en línea con el meta-análisis de *Yousaf et al.*[137] y con el ya mencionado trabajo de *Egeberg et al.*[90]. Algo similar ocurrió con el perímetro abdominal, marcador de obesidad central, con la cifra de triglicéridos y con la resistencia a la insulina. Si bien en todos los mencionados parámetros las cifras en DA fueron significativamente superiores con respecto a controles, los valores en este grupo de enfermos fueron inferiores a los que encontramos en psoriasis.

Merece la pena destacar que las variables que siguieron este patrón de distribución en los 3 grupos de sujetos del estudio son elementos clave del síndrome metabólico, cuya distribución es de nuevo análoga a la descrita, aunque no se alcanzó la significación estadística en la comparación DA vs controles (32 % vs 17 %, p=0.134), probablemente por una falta de potencia estadística en nuestro estudio. El síndrome metabólico describe la asociación en un mismo enfermo de una serie de alteraciones metabólicas: intolerancia a la glucosa, elevación de la TA, aumento de las cifras de triglicéridos con un descenso en las de colesterol HDL y obesidad central[251]. La conjunción de estas alteraciones metabólicas ha demostrado ser especialmente aterógena[282], y la psoriasis es una de las enfermedades inflamatorias en las que existe una relación más estrecha con este síndrome[174]. De hecho, la gravedad de la psoriasis parece ejercer un efecto dosis-

dependiente sobre su incidencia o prevalencia, y diversos estudios han puesto de manifiesto cómo la presencia de síndrome metabólico o la presencia de resistencia a la insulina, que es el eje vertebrador alrededor del cual se articulan las alteraciones metabólicas mencionadas, parecen asociarse en esta población con la prevalencia de aterosclerosis subclínica y con la mencionada carga aterosclerótica no calcificada[106,107].

Es especialmente interesante destacar que en nuestro trabajo observamos un aumento significativo de la resistencia a la insulina en DA con respecto a controles. Hasta donde sabemos, por el momento sólo el trabajo de *Gether et al.* había evaluado la resistencia a la insulina en sujetos con DA, en un estudio en el que se incluyen 16 sujetos con la enfermedad y 16 controles. En este caso, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio, lo que lleva a los autores a concluir que la inflamación cutánea en la DA tiene poca o ninguna influencia sobre la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa[157]. Sin embargo, más allá del tamaño muestral y la limitación en cuanto a potencia estadística del trabajo, lo más destacable quizá sea que los sujetos incluidos en el estudio presentaron una enfermedad leve-moderada, con un EASI medio de 8.5, lo cual contrasta con la mediana de EASI de 21.9 de los sujetos incluidos en nuestro trabajo. Como ya hemos comentado, la inflamación sistémica parece ser de muy bajo grado en sujetos con formas leves de DA[242], y por tanto es poco esperable que impacte de manera importante sobre el metabolismo de estos enfermos. En este sentido, la presencia de un aumento significativo de la resistencia a la insulina con respecto a controles en el grupo de sujetos con DA de nuestro estudio podría sugerir que este tipo de alteraciones metabólicas podría limitarse sólo a un determinado subgrupo de pacientes, concretamente a aquellos con formas moderadas-graves.

Esto es especialmente relevante a la hora de interpretar los estudios poblaciones dirigidos a estudiar la relación de la DA con la DM tipo II y el síndrome metabólico. Como ya comentamos en la introducción, en un meta-análisis reciente la DA se asoció con un menor riesgo de DM tipo II[70]. Sin embargo, en dicho meta-análisis no se estratificó por la gravedad de la enfermedad, y hay varios estudios epidemiológicos en los que parece existir un efecto dosis-respuesta de la gravedad de la DA sobre el riesgo de DM[68,93,102,140]. Un buen ejemplo de este interesante fenómeno lo constituye el trabajo de *Shalom et al.* En él, los pacientes con DA presentaron, globalmente, un menor riesgo de síndrome metabólico y de DM tipo II cuando se compararon con controles. No obstante, el análisis

estratificado por gravedad ofreció, paradójicamente, unos resultados en la dirección opuesta, en los que la DA moderada-grave se asoció, en modelos con un ajuste exigente, con una mayor prevalencia de síndrome metabólico y de varios de sus componentes (DM tipo II, hipertensión arterial y dislipemia)[150]. Además, esta asociación de la DA moderada-grave con el síndrome metabólico podría comenzar ya desde la edad pediátrica. En un estudio de casos y controles que incluyó a 132 niños (4-17 años) con la enfermedad y 143 controles sanos, la DA moderada-grave se asoció con mayores odds de presentar obesidad central e hipertensión arterial[125].

Valorados en conjunto, los trabajos comentados sugieren que podría existir un comportamiento opuesto de la DA leve y de la DA moderada-grave sobre estas comorbilidades. Este hecho, en caso de que se compruebe, sería difícil de explicar. Es cierto que la DA moderada-grave se asocia a una mayor probabilidad de sedentarismo, tabaquismo y alteración del sueño, factores previamente asociados con el síndrome metabólico[283–285] y que muy probablemente están influyendo en este fenómeno. Sin embargo, esta relación no explicaría el efecto "protector" de la DA leve sobre la prevalencia de DM tipo II y síndrome metabólico que vemos en algunos trabajos. Este "viraje" metabólico podría adquirir sentido si atendemos a los mecanismos inmunológicos que entran en juego en función de la gravedad de la enfermedad, aunque desde luego ahora nos adentramos en un terreno estrictamente teórico en el que las hipótesis planteadas no son más que tentativas. Ya introducimos en los apartados "1.5. Etiopatogenia" y "2.3.2.3. Caracterización del perfil inflamatorio sistémico en DA" la complejidad en la activación inmunológica que caracteriza a esta enfermedad. Si bien encontramos sobreexpresión de proteínas con perfil Th2 en prácticamente todos sus endotipos, que además parecen incrementarse con la gravedad de la enfermedad, los sujetos con formas graves de DA también muestran notables elevaciones de moléculas relacionadas con la inmunidad Th17 y, especialmente, Th1[242]. La sobreexpresión relacionada con estos ejes también se asocia con formas crónicas[44,55], con formas de inicio en el adulto[63] y con la DA en sujetos de edad avanzada[214].

A nivel del tejido adiposo visceral, un número mayor de linfocitos Th2 se correlaciona con menor resistencia a la insulina y con menor inflamación sistémica en términos de PCR[286–288]. En cambio, citoquinas implicadas en respuestas Th1, como el IFN-γ, han demostrado atenuar la señalización relacionada con la insulina, disminuyendo la

sensibilidad a la misma[289,290]. Estos efectos podrían mediarse, al menos en parte, por los efectos antagónicos que muestran ambos ejes inmunitarios sobre la polarización de los macrófagos a nivel del tejido adiposo. Así, los macrófagos M1 (clásicamente activados) adquieren esta polarización tras el estímulo de moléculas como el IFN-γ o el TNF-α, producen citoquinas con una potente acción pro-inflamatoria como el TNF-α, la IL-6, IL-1β o ROS, y están implicados en la génesis de la inflamación crónica de bajo grado y la resistencia a la insulina en estados como la obesidad o la DM tipo II. Los macrófagos M2 (anti-inflamatorios o alternativamente activados) se inducen en presencia de IL-4 o IL-13, y tienen funciones relacionadas con la reparación tisular y la inmunotolerancia[291–293]. La polarización Th1 creciente tanto a nivel cutáneo como a nivel sistémico de la DA moderada-grave podría influir sobre estos procesos, pasando la DA de tener un efecto neutro o incluso beneficioso (DA leve con sobreexpresión predominante Th2 y con discreto componente de inflamación sistémica) a un efecto deletéreo sobre la resistencia a la insulina.

Por último, el impacto de esta resistencia a la insulina sobre el desarrollo de aterosclerosis en DA aún está por dilucidar, no existiendo a día de hoy ningún estudio al respecto. En nuestro análisis, si bien los pacientes con DA y placas de ateroma tuvieron cifras significativamente superiores de HOMA-IR, la resistencia a la insulina no resultó ser una variable relevante a la hora de construir el modelo multivariable para predecir aterosclerosis subclínica en esta población. De este modo, no se asoció de manera independiente con la presencia de placas de ateroma. Su distinta distribución en sujetos con y sin aterosclerosis podría explicarse por su reportada asociación con el score de Framingham[294], que sí demostró asociarse de manera independiente con la aterosclerosis en nuestro estudio, y por su asociación con distintas variables necesarias para su cálculo, especialmente con la TA y con las cifras de HDL[295,296]. Más estudios, fundamentalmente con mayor tamaño muestral, serán necesarios en los próximos años para perfilar el rol que la resistencia a la insulina podría tener el desarrollo de aterosclerosis en DA, aunque *a priori* parece menor que el papel que juega en la psoriasis. Quizá este sea uno de los elementos que expliquen las ya comentadas diferencias en cuanto a prevalencia de aterosclerosis subclínica en DA y psoriasis, ya que, a pesar de mostrar ambas entidades niveles similares de inflamación sistémica, la disrupción metabólica, aunque elevada con respecto a controles, fue menor en DA.

Hábitos de vida

Si bien anteriormente hemos discutido una serie de variables, fundamentalmente aquellas relacionadas con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina, en las que observamos un gradiente psoriasis-DA-controles, encontrando los niveles más alterados de las mismas en el primer grupo de sujetos, los pacientes con DA fueron los que mostraron una mayor alteración en los hábitos de vida.

En el caso del tabaquismo, no obstante, esta diferencia no fue tan marcada. Si bien la mayor prevalencia de tabaquismo activo la encontramos en DA (42%), los sujetos con psoriasis presentaron una prevalencia prácticamente idéntica (40%), existiendo diferencias significativas con respecto a controles (16.7%) en el caso de ambas entidades. En el trabajo de *Egeberg et al.,* en cambio, la mayor prevalencia de tabaquismo la encontramos en psoriasis, que mostró una mayor probabilidad de asociarse con este hábito que la DA, aunque las diferencias desaparecieron cuando se compararon formas graves de ambas enfermedades[90], lo cual no deja de ser uno de los propósitos de nuestro trabajo.

Así, el tabaquismo se ha asociado con una mayor prevalencia tanto de DA[124] como de psoriasis a través de meta-análisis[297,298]. Sin embargo, en el caso de la DA, el único meta-análisis al respecto se basa fundamentalmente en trabajos transversales, siendo por tanto difícil determinar causalidad[70]. *A priori*, el impacto de ambas enfermedades en la calidad de vida podría aumentar la probabilidad de que el paciente adopte esta clase de comportamientos nocivos. No obstante, resulta muy interesante señalar cómo la relación con este hábito podría ser bidireccional, y de hecho el tabaquismo parece aumentar la incidencia de psoriasis y se asocia a un peor control de la enfermedad con tratamiento biológico [298,299]. Este hecho está menos claro en el caso de la DA, aunque un estudio de aleatorización mendeliana recientemente publicado sugiere que, del mismo modo, el tabaquismo podría aumentar también el riesgo de desarrollar DA[300].

La prevalencia de tabaquismo en nuestro trabajo fue superior a la reportada en trabajos previos, siendo del 31% en el trabajo de *Silverwood et al.*[97], que sólo incluye sujetos con DA, y encontrándose alrededor del 20% tanto en DA grave como en psoriasis en el trabajo de *Egeberg et al.*[90] No podemos determinar con exactitud el origen de esta diferencia, pero el tabaco es un hábito de vida en el que existen importantes variaciones en función

del área geográfica[301], no siendo por tanto directamente comparables resultados que impliquen a poblaciones distintas. En España, la prevalencia de tabaquismo activo a nivel de la población general en el año 2020 fue del 19.8%[302], muy similar a la de nuestros controles, lo que nos habla de que la valoración del tabaquismo en nuestro trabajo podría ser válida y de que el grupo control podría representar adecuadamente a la población general de nuestro medio, al menos en este aspecto. Es probable que parte de las mencionadas diferencias se deban al diseño de otros trabajos, basados en registros poblaciones y por tanto sujetos al infrarreporte de determinadas variables. Además, muchos no valoran la gravedad, que podría influir en la prevalencia de tabaquismo en base a nuestros datos y a estudios previos[90]. En cualquier caso, teniendo en cuenta la elevada prevalencia de tabaquismo activo que hemos objetivado en el presente trabajo, así como las notables diferencias con respecto a controles, creemos que las medidas dirigidas a la detección del tabaquismo y a su tratamiento en consulta podrían ser especialmente relevantes en pacientes con estas enfermedades inflamatorias crónicas. En este sentido, los sujetos con formas más graves de DA podrían ser una diana especial, dado que el tabaquismo fue una de las variables más asociadas con la gravedad de la DA.

Quizá la alteración en los hábitos de vida en la que encontramos una distribución diferencial más marcada entre DA y psoriasis/controles sea la presencia de insomnio. Esta relación entre la dermatitis y el sueño ha sido reportada extensamente en la literatura, especialmente en niños. Si el 10-41% de los niños y el 7-48% de los adultos de la población general presentan algún tipo de alteración del sueño, estas cifras ascienden al 47-80% de los niños y al 33-90% de los adultos con DA[303]. Así, los niños con DA presentan dificultades para la conciliación, un sueño más fragmentado, dificultades para el despertar, somnolencia diurna excesiva y, en general, una menor eficiencia del sueño (proporción del tiempo en la cama que el paciente se encuentra despierto)[304–308]. Aunque menos estudiado en adultos, en este grupo etario también encontramos una alteración en los parámetros del sueño muy similar a la hallada en la edad pediátrica[123,309,310].

Al igual que en otros trabajos[123,304], en nuestro estudio la gravedad de la enfermedad se correlacionó de manera significativa y positiva con el ISI, que ofrece una mayor puntuación a mayor disrupción del sueño, lo que apunta a un efecto directo de la enfermedad sobre el mismo. Sin embargo, es interesante señalar cómo hay trabajos que encuentran anomalías del sueño incluso fuera del brote de dermatitis[307]. En este sentido,

el prurito y el rascado se asocian con una mayor fragmentación y una menor eficiencia del sueño[304], y además citoquinas muy implicadas en la etiopatogenia de la DA, como la IL-4 o la IL-13, parecen promover la vigilia[311,312]. La expresión anormal de estas citoquinas se cree que podría alterar el ritmo circadiano del paciente. En un trabajo en el que se incluyeron 18 sujetos con DA grave, sólo el 22% presentaron una secreción normal de melatonina, sufriendo la mayoría de estos pacientes una disminución del pico nocturno de la misma[313]. Todas estas alteraciones podrían persistir más allá del brote, y asociarse con el desarrollo de patrones de comportamiento desadaptativos relacionados con el sueño que podrían ayudar a cronificar el insomnio, aunque se trata por el momento de hipótesis no comprobadas de manera experimental[303].

Las alteraciones del sueño cobran especial importancia sobre todo a la luz de su ya comentada relación con el síndrome metabólico y otros FRCV relacionados[283,314,315], así como por su asociación en estudios previos con una mayor aterosclerosis subclínica[316] y una probable mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores[317]. En nuestro trabajo, sin embargo, no encontramos que el insomnio fuera un predictor independiente de la presencia de placas en la población con DA, aunque desde luego nuestro tamaño muestral no es comparable a algunos de los estudios anteriormente referenciados[316]. Sí que encontramos una asociación estrecha con el sedentarismo, un factor de riesgo cada vez más reconocido para la enfermedad cardiovascular y que se ha relacionado con el síndrome metabólico[285], con la hipertensión arterial[318] o con la DM tipo II[319], entre otros. En el estudio PURE, en el que se incluyeron 141.945 sujetos procedentes de 17 países seguidos durante una media de 6.9 años, la actividad física recreacional y no recreacional se asoció tanto con una menor tasa de eventos cardiovasculares mayores como con una menor mortalidad[320].

Precisamente el sedentarismo fue otra de las variables con una mayor prevalencia en DA, siendo esta del 38%, significativamente más alta que la que encontramos en controles (13%), y superior también a la hallada en psoriasis (32%), aunque como puede apreciarse la diferencia con esta última fue pequeña y no alcanzó la significación estadística. Además, encontramos de nuevo una asociación entre la gravedad de la dermatitis y un hábito de vida sedentario. Esta relación entre DA y sedentarismo es fácil de entender si tenemos en cuenta que el calor, la sudoración y el ejercicio se encuentran dentro de los factores de exacerbación de la dermatitis reportados con más frecuencia en niños con esta

enfermedad[321,322]. El eccema de manos y pies puede limitar de manera importante determinadas actividades físicas, y además comorbilidades como el insomnio, ya comentado y asociado a fatiga, o la depresión, pueden de manera indirecta provocar una menor actividad física en el paciente[120]. Sin embargo, no toda la literatura publicada al respecto ha arrojado resultados en esta dirección. De hecho, en la primera revisión sistemática y meta-análisis publicado sobre este tema, la DA no se asoció con una mayor o una menor probabilidad de realizar ejercicio físico al menos 1 vez a la semana. Sin embargo, el número de estudios incluidos fue pequeño, y en todos ellos los niveles de actividad física fueron auto-reportados por el paciente, además a través de escalas no validadas, con lo cual podrían no ser un predictor fiable de la verdadera actividad física de los sujetos[323]. En un estudio posterior de *Zhang et al.* basado en una cohorte holandesa en la que se incluyeron 1.288 pacientes con DA moderada-grave y 51.174 sujetos sin la enfermedad, la DA se asoció con una menor probabilidad de realizar ejercicio físico intenso (OR 0.77, IC 95% 0.60-0.97), en este caso valorado a través de un cuestionario validado para tal efecto[324]. *Silverberg et al.* van un paso más allá y evalúan la relación de la DA con la actividad física a través de una medición objetiva de la misma (uso de un acelerómetro durante 1 semana), hallando que los sujetos adultos con DA presentaron cifras significativamente menores de actividad diaria y de actividad física media-vigorosa cuando se compararon con controles sin la enfermedad[120].

Nos resulta interesante destacar que, en nuestro grupo de pacientes con DA y pese a las limitaciones de tamaño muestral, el sedentarismo se asoció con mayores niveles de IMC y de inflamación sistémica medida con PCR-ultrasensible. Estas asociaciones podrían poner de manifiesto que, aunque tanto el sueño como los niveles de actividad física puedan tener efectos directos sobre el desarrollo de aterosclerosis que no hemos podido detectar por una cuestión de potencia estadística, es probable que buena parte de sus efectos se encuentren mediados a través de su asociación con otros factores de riesgo más reconocidos. Al igual que con el tabaquismo, la elevada prevalencia de sedentarismo e insomnio en nuestra muestra nos debe alertar sobre la necesidad de una valoración adecuada de estos parámetros en consulta, así como del diseño de medidas dirigidas a mejorar el descanso y a fomentar la realización de ejercicio físico en esta población. Estas estrategias podrían tener un gran beneficio potencial no sólo para la calidad de vida de nuestros pacientes, sino también para su salud cardiovascular.

Factores relacionados con la dermatitis atópica con influencia sobre la aterosclerosis

Una vez comprobado cómo la DA se asoció de manera independiente con la presencia de placas de ateroma en un análisis multivariable ajustando por FRCV, resistencia a la insulina y PCR-ultrasensible, quisimos explorar qué factores se asociaban con la presencia de placas de ateroma específicamente en esta población. Para ello, construimos un segundo modelo multivariable en el que incluimos sólo sujetos con DA. Como era esperable, el *score* de Framingham, que valora de manera integrada la edad, el sexo, la TA, los niveles de colesterol y el tabaquismo del paciente, y por tanto captura su riesgo cardiovascular asociado con los FRCV clásicos, se asoció de manera independiente con la presencia de aterosclerosis subclínica en este grupo de sujetos. Sin embargo, no fue la única variable con una asociación significativa en este análisis: la gravedad de la DA, concretamente el EASI, se mostró como otro predictor independiente de la presencia de placas de ateroma. Por otra parte, la inclusión en el modelo del antecedente de tratamiento con ciclosporina aumentó su capacidad predictiva, aunque en esta ocasión no se alcanzó la significación estadística. En cualquier caso, el AUC para predecir placa de ateroma del modelo con las 3 variables mencionadas llegó al 88.6%, desde luego superior al AUC del *score* de Framingham de manera aislada (75.1%).

De estos hechos podemos extraer varias ideas. En primer lugar, al igual que ocurre con la psoriasis[325,326], es probable que los sistemas tradicionales de predicción del riesgo cardiovascular infraestimen y no capturen adecuadamente el riesgo real de estos pacientes, ya que no tienen en cuenta parámetros inflamatorios que podrían tener un peso importante en la aterogénesis acelerada que observamos en algunos estados inflamatorios crónicos. Si bien éste no era uno de los objetivos del estudio, creemos que podría ser importante, de cara a los próximos años, llevar a cabo estudios enfocados a analizar la validez, en este grupo de pacientes, de los distintos sistemas de predicción del riesgo cardiovascular, ya que a día de hoy estos sistemas se emplean de manera indistinta tanto en sujetos con DA como en sujetos procedentes de la población general.

En segundo lugar, y quizá con mayor importancia, algo tan barato y accesible como el cálculo de la gravedad de la enfermedad podría ayudar precisamente a mejorar la predicción del riesgo cardiovascular en sujetos con esta patología. Nuestros resultados sugieren que las formas más graves de DA podrían otorgar, *per se*, un incremento adicional del riesgo de enfermedad cardiovascular más allá del que otorgan los FRCV

clásicos. Ya discutimos ampliamente, en el apartado de la Introducción "2.1. Dermatitis atópica y eventos cardiovasculares", este probable efecto dosis-respuesta de la gravedad de la enfermedad sobre el riesgo de eventos cardiovasculares objetivado en estudios epidemiológicos y meta-análisis[84,97,101,102,104]. No obstante, el hecho de que, en un estudio como el nuestro, con mucho menor tamaño muestral, la gravedad de la DA continúe relacionándose con la presencia de placas de ateroma en un modelo ajustado, creemos que pone de relieve el importante efecto que podría tener esta variable. Además, hasta la fecha no existían estudios que demostraran que la gravedad de la DA mejora significativamente la predicción de un *outcome* cardiovascular cuando se añade a los sistemas de predicción convencionales.

Uno de los puntos fuertes de nuestro trabajo es que la medición de la gravedad se realiza con instrumentos dirigidos específicamente para tal propósito, y no de manera indirecta a través de la valoración de los tratamientos recibidos[84,86,89,90,93,97,98,101,102] o de las derivaciones al especialista[93,96–98,102,109]. Esta última aproximación puede ofrecer varios problemas y desde luego es un enfoque mucho menos preciso que el que empleamos en nuestro trabajo. Las formas graves suelen definirse entre aquellas que reciben tratamiento sistémico o bien requieren derivación hospitalaria. Sin embargo, estos tratamientos se emplean con frecuencia en enfermos con una gravedad moderada en base al EASI o al SCORAD, especialmente si la afectación de la calidad de vida o síntomas como la alteración del sueño o el prurito son importantes[327]. Además, las variaciones de accesibilidad al sistema en función del área geográfica pueden limitar tanto la valoración por el especialista como el empleo de estas terapias, de modo que enfermos con una DA grave podrían ser clasificados dentro del grupo de enfermedad leve-moderada, y en medios con más accesibilidad al dermatólogo, como el nuestro, sujetos con enfermedad leve-moderada valorados en consultas hospitalarias se catalogarían como enfermedad grave. Este sesgo de clasificación podría reducir la capacidad de los mencionados estudios epidemiológicos para valorar el verdadero efecto de la gravedad de la DA sobre la incidencia o prevalencia de eventos cardiovasculares.

Además, ligar la gravedad a los tratamientos recibidos te impide discernir si el efecto que estas observando se debe a la enfermedad en sí o es un efecto del uso de los fármacos sistémicos, algo importante si tenemos en cuenta que varias medicaciones empleadas en DA se relacionan con cardiotoxicidad. Ya comentamos cómo la ciclosporina o los

corticoides orales se asocian con hipertensión arterial[138,139] y síndrome metabólico [153,154]. De hecho, la ciclosporina parece ejercer efectos directos sobre el endotelio o la fibrinólisis que se han implicado en el desarrollo acelerado de aterosclerosis observado en pacientes trasplantados[328,329]. En nuestro trabajo, gracias a su diseño, pudimos diferenciar el efecto de la gravedad de la DA del efecto de los fármacos empleados. Así, el EASI se asoció con la aterosclerosis subclínica independientemente del tratamiento previo con ciclosporina. Es interesante señalar cómo el antecedente de tratamiento con ciclosporina se mantuvo en el modelo multivariable final, y cómo, si bien no alcanzó la significación estadística, quedó cerca de ello (p=0.10). Además, el OR de aterosclerosis asociado al tratamiento previo con ciclosporina fue relativamente alto (OR 4.45, IC 95% 0.71-27.95).

Los mecanismos que subyacen este efecto de la gravedad de la DA en el desarrollo de aterosclerosis son desconocidos. *Brunner et al.* encuentran correlaciones positivas entre la gravedad de la enfermedad (SCORAD) y distintas proteínas relacionadas con la aterosclerosis (SELE, elafina, KLK-6 o IGFBP2, entre otras) medidas en sangre periférica[240]. A este respecto, el trabajo de *Pavel et al.* es especialmente ilustrativo, ya que evalúan con OLINK la expresión proteica no sólo en el suero sino también en la piel de sujetos con DA moderada-grave, encontrando también a este nivel correlaciones entre el EASI y el SCORAD y distintas proteínas asociadas con la aterogénesis (IL-18, enzima convertidora de angiotensina II y VEGFA)[241].

En nuestro estudio, encontramos correlaciones positivas del EASI con RETN, con CPA1, con CPB1 y con PAI-1, así como correlaciones negativas con SCGB3A2 y con vWF. RETN es una adipocina inflamatoria relacionada con la obesidad, la DM tipo II y la resistencia a la insulina, que se asocia con mayor aterosclerosis coronaria y una mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores[330–332]. La correlación del EASI con el PAI-1, un inhibidor de la fibrinólisis, puede ser interesante si tenemos en cuenta que hay estudios recientes que apuntan a una reducción de la fibrinólisis en pacientes con DA, con mayor producción de trombina y una mayor incidencia de eventos tromboembólicos[102,333,334]. Además, también parece jugar un papel favorecedor de la aterogénesis, especialmente en el contexto del síndrome metabólico[335]. Por su parte, CPA1 y CPB1 son carboxipeptidasas relacionadas con la proteólisis y la inflamación, aunque su rol en la aterosclerosis se encuentra mucho menos definido. CPA se expresa en los mastocitos que encontramos a nivel de las placas de ateroma, y participa en la

formación de angiotensina II y en la proteólisis de la apolipoproteína-A1 y B-100[336,337]. Curiosamente, entre las funciones de la CPB se encuentra la inhibición de la fibrinólisis[338]. Ambas moléculas podrían correlacionarse con la velocidad de onda de pulso (PVW), marcador subrogado de aterosclerosis[339]. El papel de SCGB3A2 en la aterosclerosis también se encuentra muy poco estudiado y apenas podemos establecer conclusiones al respecto. Se trata de una molécula expresada fundamentalmente a nivel de la vía respiratoria. Es un potente inhibidor de la fosfolipasa A2, con efectos anti-fibróticos y anti-inflamatorios a nivel pulmonar[340]. Las citoquinas Th2 podrían disminuir sus niveles, y de hecho encontramos niveles disminuidos de SCGB3A2 en sujetos con rinosinusitis crónica y asma grave[341,342]. La correlación con el EASI en nuestro estudio podría adquirir sentido como reflejo de una mayor expresión Th2 y una mayor carga de comorbilidades atópicas en estos pacientes. Basándonos en sus propiedades antiinflamatorias, podríamos pensar en SCGB3A2 como una molécula ateroprotectora, o quizá como un "espectador inocente" del proceso aterosclerótico por el predominio de su expresión a nivel pulmonar. Sin embargo, se ha encontrado una sobreexpresión en sangre de SGB3A2 en sujetos con enfermedad arterial periférica[343], y podría asociarse con más enfermedad cardiovascular en VIH[344]. Por último, la relación inversa del EASI con el vWF también es difícil de explicar en base a la literatura previa, ya que no hemos podido encontrar estudios que evalúen específicamente el papel de este factor en la DA. Sí que un trabajo demuestra una importante acumulación de vWF a nivel dérmico en modelos de vasculitis leucocitoclástica y dermatitis de contacto irritativa, probablemente por su translocación del endotelio a la dermis[345], lo que podría explicar el descenso en sus niveles sanguíneos paralelo al aumento de la gravedad de la DA que vemos en nuestro trabajo, aunque son necesarios más estudios al respecto. Desde el punto de vista cardiovascular, el vWF se ha relacionado con efectos pro-aterogénicos, especialmente con la cardiopatía isquémica[346], no sólo por sus efectos protrómbóticos, sino también por su participación en el reclutamiento de linfocitos secundario a la disfunción endotelial[347]. Por tanto, esta correlación inversa entre el EASI y el vWF podría ser ateroprotectora.

En cualquier caso, como podemos apreciar, la consistencia de las mencionadas correlaciones, tanto entre los estudios publicados[214,240–242] como entre la literatura previa y nuestros hallazgos, es pobre. Es preciso tener en cuenta que el principal objetivo de estos análisis es generar hipótesis, y más que aportar marcadores específicos y sólidos, aportan indicios de que una mayor inflamación cutánea podría asociarse con una mayor

expresión de proteínas relacionadas con la aterosclerosis a nivel sanguíneo, con las implicaciones que este hecho podría acarrear. Por último, para entender en toda su extensión la relación entre la gravedad de la DA y el desarrollo de aterosclerosis, debemos también tener en cuenta el papel que distintas moléculas inflamatorias podrían tener en estos procesos, sobre todo si consideramos la progresiva sobreexpresión de moléculas de perfil Th1 y Th17 propia de las formas moderadas-graves de DA[214,242].

En este sentido, los linfocitos de perfil Th1 son el subtipo de células Th predominante a nivel de la placa de ateroma[348]. Como sabemos, estas células Th1 producen IFN-γ, entre otras citoquinas. La infusión de IFN-γ ha demostrado en modelos murinos aumentar la aterosclerosis[349,350], y podría reducir de manera directa la estabilidad de la placa de ateroma inhibiendo la proliferación de células de músculo liso[351] e induciendo una polarización M1 de los macrófagos a este nivel, aumentando de este modo la carga inflamatoria[352]. Es preciso comentar que este incremento en las moléculas de perfil Th1 con la gravedad de la DA se acompaña también de un aumento concomitante de las citoquinas de perfil Th2, que podrían contrarrestar parcialmente el efecto de las primeras a nivel vascular[217]. Quizá el hecho de que en la DA exista este "freno" de la inmunidad Th2 sobre la Th1 explique, junto con otros factores, la menor prevalencia de aterosclerosis en DA con respecto a psoriasis.

Otras formas comentadas de DA asociadas con una mayor expresión de citoquinas relacionadas con un perfil Th1 son la DA del adulto y del anciano y la DA crónica[62,214]. Precisamente, en el trabajo de *Hjuler et al.*[109], la duración de la enfermedad fue una de las variables asociadas con una mayor carga aterosclerótica en los pacientes con DA. En nuestro trabajo, dentro del grupo de sujetos con esta enfermedad, aquellos con aterosclerosis presentaron una duración significativamente superior del cuadro. Es lógico pensar que un cuadro más prolongado expone al sujeto durante más tiempo a todos los factores aterógenos anteriormente mencionados. Sin embargo, la duración de la enfermedad es una variable estrechamente ligada con la edad del sujeto, como pone de manifiesto nuestro estudio de correlación, y la edad es uno de los factores de riesgo más reconocidos para la enfermedad cardiovascular. Diferenciar hasta qué punto nos encontramos ante un efecto propio de la DA o de la edad del sujeto es algo que no hemos conseguido con nuestro análisis, ya que la duración de la DA no fue un predictor independiente de la presencia de placas de ateroma. No sabemos si en trabajos con un

mayor número de sujetos se encontrarían diferencias significativas. Por otra parte, considerando el curso en muchas ocasiones remitente-recurrente de la DA, debemos ser cautos a la hora de asimilar la duración de la enfermedad al "tiempo de actividad" de la DA. A este respecto, la valoración del número de brotes del enfermo puede ayudar a una mejor caracterización de esta actividad. Aunque también influido por la edad, su correlación con ella fue menor. En nuestro trabajo, encontramos un porcentaje significativamente mayor de sujetos con >30 brotes o con actividad continua de la enfermedad en el grupo de sujetos con aterosclerosis, en línea con el trabajo de *Silwerwood et al.*, en el que, como comentamos en la Introducción, se observó una mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes con formas más activas de DA[97].

En resumen, aquellos pacientes con formas más graves de DA y, probablemente, aquellos con un curso más prolongado de la misma, con una mayor acumulación de períodos de enfermedad activa, podrían ser especialmente susceptibles a la aterosclerosis. Identificar adecuadamente este perfil de pacientes podría ser importante, sobre todo de cara a dirigir las medidas preventivas a los sujetos más vulnerables. Si nuestros hallazgos se confirman, podría ser necesario una vigilancia más estrecha de los factores de riesgo modificables en este subgrupo de sujetos con DA.

Estudio proteómico

Tras evaluar la prevalencia de aterosclerosis subclínica en los distintos grupos de estudio y analizar distintas variables clínicas que podrían modular su prevalencia, nos adentramos en el terreno molecular, más alejado de la práctica diaria, con el fin de investigar las vías que podrían mediar estos procesos en las dos enfermedades inflamatorias crónicas que nos ocupan, así como para tratar de identificar marcadores precoces de aterogénesis en la DA.

Cuando hablamos de los efectos de la inflamación sistémica sobre el árbol vascular, debemos tener en cuenta que estamos empleando un término poco concreto. Existe una gran heterogeneidad en la activación inmunológica que observamos en las distintas enfermedades inmunomediadas, y el impacto de este componente inflamatorio sistémico podría variar en función de las vías que lo medien, como ya hemos ido comentando a lo largo de la discusión. Por tanto, no deberíamos asumir que niveles similares de

marcadores inflamatorios séricos inespecíficos se traducen en aumentos paralelos del riesgo cardiovascular cuando comparamos distintas enfermedades. De hecho, a pesar de que en nuestro trabajo tanto la psoriasis como la DA mostraron niveles parecidos de PCR-ultrasensible, NLR, SII y MHR, los pacientes con psoriasis sufrieron una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica.

La inclusión en este estudio de sujetos con DA y con psoriasis evaluados con ecografía vascular supone un marco idóneo para explorar estos conceptos. Resulta interesante señalar cómo la psoriasis y la DA no compartieron una sobreexpresión común con respecto a controles de ninguna de las proteínas evaluadas. Tampoco encontramos puntos en común cuando exploramos las proteínas sobreelevadas en aquellos sujetos con aterosclerosis subclínica dentro de cada enfermedad, ni en las vías funcionales significativamente enriquecidas del GSEA. En este punto debemos recordar que realizamos un análisis proteómico dirigido específicamente a 92 proteínas relacionadas con la aterosclerosis, sin contar con aquellas que, aunque relacionadas, están incluidas en paneles inflamatorios, como el IFN-γ. Si bien no podemos descartar posibles convergencias dentro de estos paneles inflamatorios, las diferencias en cuanto a las proteínas evaluadas, muchas de ellas cruciales en el proceso de aterogénesis, son notables en nuestro trabajo.

Los pocos estudios realizados hasta la fecha comparando, desde el punto de vista molecular, psoriasis y DA arrojan resultados en la misma senda. Así, la firma proteómica en sangre de los pacientes con DA fue muy diferente a la encontrada en psoriasis en el trabajo de *Brunner et al.*, en el que se emplea una aproximación muy similar a la nuestra en cuanto al análisis proteómico. De las 257 proteínas evaluadas, sólo 11 se co-expresaron en DA y en psoriasis. Estas proteínas correspondieron fundamentalmente a marcadores Th1 (IFN-γ, CXCL9, TNF-β), Th17 (CCL20, IL-17C) y Th17/Th22 (IL-20)[240]. Por otra parte, *Zhang et al.* analizan el perfil inmunológico a nivel celular en DA y en psoriasis a través de la secuenciación del ARN de células individuales (scRNA-seq) y de la secuenciación del receptor de la célula T (scTCR-seq) en muestras de piel y de sangre de estos enfermos. Los autores identificaron dos grupos celulares de linfocitos T bien diferenciados a nivel cutáneo: uno con una sobreexpresión de IL-13 y/o IL-22 (Th2/Th22) en los sujetos con DA, y otro grupo consistente en células Th17 en los sujetos con psoriasis, en consonancia con trabajos previos que habían evaluado cada una de estas

enfermedades por separado. El número de estos grupos celulares específicos de enfermedad se correlacionó con la gravedad de la misma. Además, se encontraron una serie de mediadores altamente expresados en el grupo de células T específicas tanto de DA como de psoriasis (CSF2, GRZB, IL-22, IL-26, TNFSF10 y IFN-γ). También se hallaron diferencias en cuanto a la polarización de los macrófagos que infiltraban la piel. Los macrófagos con una polarización M2 se detectaron casi exclusivamente en pacientes con DA, probablemente por el ya comentado efecto de la inmunidad Th2. Estos macrófagos expresaron quimiocinas típicas de esta enfermedad, como CCL18 (PARC), implicado en el reclutamiento de linfocitos Th2[353].

Entrando a valorar los marcadores diferencialmente expresados en cada una de las entidades incluidas en nuestro estudio (la función y los efectos cardiovasculares de cada una de estas proteínas se resumen en la Tabla 14), en el caso de la DA se encontró una sobreexpresión de MEPE, ST2 y Ep-CAM. Quizá, dentro de estas proteínas, la más paradigmática sea ST2. ST2 es el receptor de la IL-33, alarmina cutánea implicada en respuestas Th2. Ambas moléculas se encuentran sobreexpresadas en piel de sujetos con DA[354]. Sin embargo, la forma soluble de ST2 apenas ha sido estudiada en este contexto, con un solo trabajo en el que se aprecia una sobreexpresión de la misma limitada exclusivamente a sujetos mayores de 60 años[214]. Desde el punto de vista cardiovascular es una molécula muy interesante, ya que sus dos formas, la transmembrana y la soluble, parecen tener funciones antagónicas. Así, si ST2 transmembrana y su ligando IL-33 ejercen efectos anti-inflamatorios y anti-fibróticos a nivel miocárdico, la forma soluble de ST2, medida en nuestro trabajo, actúa como receptor "señuelo", secuestrando IL-33 e impidiendo que ejerza estas funciones[355]. De hecho, estos niveles de ST2 soluble son un predictor independiente y potente del riesgo de muerte y de hospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o crónica[355], y podrían predecir placas más vulnerables y un peor pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica[356].

En relación con las proteínas infraexpresadas en este grupo de pacientes, FABP4 y SELE, ambas se han relacionado predominantemente con efectos proaterogénicos. La expresión de FABP4 en sangre de sujetos con DA apenas ha sido valorada. *He et al.* encuentran una sobreexpresión de la misma, al igual que ocurría con ST2, sólo en el grupo de sujetos con DA mayores de 60 años[214]. A nivel cutáneo, se han encontrado niveles elevados de FABP4 en estudios proteómicos[241] y basados en transcriptómica[357], que se han atribuido

al fallo en la barrera cutánea propio de estos pacientes. En cuanto a SELE, los estudios que han valorado su expresión en el contexto de DA han arrojado resultados contradictorios, especialmente en cuanto a su expresión en sangre periférica. Así, existen tanto trabajos en los que no existen diferencias con respecto a controles[214,240,358], como estudios en los que se observan niveles elevados en sujetos con DA[359,360], especialmente en formas graves[242]. A nivel cutáneo, sin embargo, la mayor parte de la evidencia apunta a un aumento de SELE en este contexto, lo que facilitaría el reclutamiento de células inflamatorias a la piel[241,361].

El perfil proteómico de los sujetos con psoriasis estuvo marcado por una sobreexpresión notable de elafina, en línea con otros trabajos previos que evalúan su expresión en piel[362] y en sangre periférica[240,363]. La elafina es una proteína estrechamente relacionada con la inmunidad Th17, producida por los queratinocitos en respuesta a la producción de citoquinas como IL-17A, IL-1β o TNFα por parte de neutrófilos y otras células inflamatorias[57,363]. Actúa como un inhibidor de serina proteasa, antagonizando a la serina proteasa y a la elastasa de neutrófilos, a la proteinasa 3 y la elastasa vascular endógena. Además, tiene actividad antimicrobiana[364,365]. Se trataría, por tanto, de una molécula producida fundamentalmente en el contexto de procesos inflamatorios con un importante componente neutrofílico, con objeto de regular el daño tisular derivado de la liberación de sus gránulos. Teniendo en cuenta su carácter anti-inflamatorio, podemos pensar en la elafina como una molécula que protege frente al daño vascular[366], aunque la evidencia en este sentido es por el momento poco consistente, como podemos apreciar en la Tabla 14. Además, no debemos olvidar que se trata de una proteína cuya secreción se induce por otras moléculas pro-inflamatorias y pro-aterogénicas, lo que hace que debamos ser cautelosos a la hora de valorar el efecto que sus niveles de expresión tienen sobre *outcomes* vasculares.

El resto de proteínas con una expresión diferencial en psoriasis (BLM hidrolasa, IGFBP-2 y SHPS-1) han sido mucho menos estudiadas tanto en el contexto de esta enfermedad como en el contexto de la enfermedad cardiovascular. Parecen existir niveles disminuidos de BLM hidrolasa en piel de pacientes con DA y con psoriasis[367], lo que podría traducirse en una menor expresión de dicha proteína a nivel sanguíneo, como ocurre en nuestro estudio. Sin embargo, *Brunner et al.* encuentran un aumento de sus niveles séricos en sujetos con psoriasis con respecto a controles[240]. Algo similar ocurre con IGFBP-2,

sobreelevado en el mencionado trabajo en pacientes con psoriasis[240], pero con niveles de expresión inferiores a controles en el nuestro. No hemos encontrado estudios previos que relacionen los niveles de SHPS-1 con la psoriasis.

La comentada diferente expresión de algunas proteínas (FABP4 y SELE en DA, BLM hidrolasa e IGFBP-2 en psoriasis) en nuestro estudio con respecto a trabajos previos tiene una difícil explicación. Es preciso considerar que son estudios con una *n* pequeña y, por tanto, más vulnerables al error aleatorio, que puede haber modificado la dirección de la relación. Además, en la mayor parte de las ocasiones se ofrecen datos crudos[214,241,242] o con un ajuste muy limitado[240]. En este estudio ajustamos por el IMC y por el *score* de Framingham, lo que nos ha permitido "aislar" más satisfactoriamente los efectos de los FRCV clásicos, frecuentemente relacionados con estas entidades, del verdadero impacto que la DA y la psoriasis podrían ejercer sobre la expresión de estas proteínas.

En cualquier caso, es cierto que, si valoramos de manera global el perfil proteómico dentro de cada entidad, tanto la DA como la psoriasis se han asociado con un perfil proteómico "mixto", en el sentido de que la infra o sobreexpresión de las distintas proteínas evaluadas no se ha dirigido exclusivamente hacia la pro-aterogénesis o hacia la ateroprotección, aunque este punto podría ser difícil de determinar teniendo en cuenta la pobre caracterización cardiovascular de algunos de los marcadores incluidos. Es probable, en base a estos resultados, que parte de la asociación independiente que ambas entidades presentaron con la aterosclerosis subclínica en nuestro estudio se medie a través de distintas citoquinas inflamatorias no incluidas en el análisis proteómico realizado, pero de cualquier manera hemos podido objetivar en modelos ajustados cómo la DA y la psoriasis se asocian de manera independiente con una desregulación de varias proteínas relacionadas con la aterosclerosis. Serán necesarios más estudios en los próximos años que definan de manera precisa el rol que estas proteínas podrían tener en el desarrollo de las placas de ateroma en estados inflamatorios crónicos.

Por último, quizá uno de los aspectos más novedosos de esta tesis sea la identificación, por primera vez, de marcadores relacionados con la presencia de placas de ateroma en sujetos con DA. De confirmarse, estas proteínas podrían constituir marcadores tempranos de enfermedad cardiovascular en esta población, ayudando a identificar a los sujetos de mayor riesgo en estadios presintomáticos. Así, aquellos pacientes con DA y placas de

ateroma presentaron una sobreexpresión de LDL-R, cuya forma soluble se ha relacionado con una mayor inflamación vascular a nivel carotideo[368] y con procesos de aterosclerosis acelerada[369], de CDH5, cuyas concentraciones elevadas en suero se asocian con más aterosclerosis coronaria[370], y de DLK-1, molécula que podría estar implicada en el desarrollo de fibrosis miocárdica y de placas de ateroma[371,372]. Se identificó además una infraexpresión de IGFBP-2 (Tabla 14). En cambio, los sujetos con psoriasis y aterosclerosis subclínica se caracterizaron por la sobreexpresión de t-PA, molécula sobreexpresada en placas de ateroma y que se asocia con una mayor carga aterosclerótica[373,374], y de TNFRSF10C, que funciona como receptor señuelo de TRAIL y cuyos efectos en el sistema cardiovascular se encuentran aún por determinar. Esta ausencia de solapamiento en la comparación aterosclerosis sí vs no en el seno de cada enfermedad sugiere que nos podríamos encontrar ante marcadores específicos de aterosclerosis en cada una de estas entidades. Teniendo en cuenta las implicaciones diagnósticas y terapéuticas que tendría la validación de alguno de estos biomarcadores, creemos que continuar con su estudio merecería espacialmente la pena, aún más considerando que su valor diagnóstico (AUC) no fue nada desdeñable en este trabajo, llegando incluso al 79.1% en el caso de LDL-R.

Enfermedad	Proteína	Expresión	Función	Efectos CV
DA	Fosfoglicoproteína de la matriz extracelular (MEPE)	(+)	Promueve mineralización del hueso y el cartílago[375]	-Desconocidos, niveles elevados se han asociado con[376,377]: - Mayor incidencia de ICC - Placas coronarias de alto riesgo
	Molécula de adhesión de células epiteliales (Ep-CAM)	(+)	Implicada en la adhesión y la migración celular en distintos epitelios[378]	-Desconocidos, niveles disminuidos se han asociado[379,380]: - Mayor MVO, mayor tamaño del IAM y mayor disfunción sistólica - Mayor probabilidad de SCA en cardiopatía isquémica
	Supresor de tumorogénesis 2 (ST2)	(+)	Receptor de IL-33 (Th2), forma transmembrana y forma soluble[355]	-Forma transmembrana: Efectos anti-fibróticos y anti-inflamatorios a nivel miocárdico[355] -Niveles elevados de la forma soluble[355,356]: - Mayor riesgo de hospitalización y muerte en ICC - Placas coronarias de alto riesgo y peor pronóstico en cardiopatía isquémica
	Proteína de unión a ácidos grasos 4 (FABP4)	(-)	Chaperona implicada en el tráfico intracelular de lípidos. La forma soluble (adipocina) favorece la resistencia a la insulina y la metainflamación* del síndrome metabólico[381]	-Niveles elevados asociados a[381]: - Mayor progresión de la aterosclerosis - Mayor incidencia de eventos cardiovasculares
	Selectina-E (SELE)	(-)	Molécula de adhesión endotelial, expresada en células endoteliales activadas/disfunción endotelial. Favorece el reclutamiento de leucocitos a la placa de ateroma[382]	-Niveles elevados podrían asociarse con mayor aterosclerosis[382] y con más eventos cardiovasculares, aunque con resultados muy poco consistentes[383].
Psoriasis	Elafina	(+)	Antiproteinasa que inhibe proteinasas y elastasas derivadas de neutrófilos y del endotelio. Acción anti-inflamatoria y microbicida[364].	-Niveles elevados se han relacionado con[343,384–386]: - Menor probabilidad de hipertensión pulmonar - Mayor reperfusión coronaria espontánea en IAM - Mayor estabilidad de placas coronarias$^{\phi}$ - Mayor riesgo de enfermedad arterial periférica -La administración perioperatoria de elafina en pacientes con IAM sometidos a bypass coronario no disminuyó el tamaño del infarto[387]

	Hidrolasa de bleomicina (BLM hidrolasa)	(-)	Degradación de la pro-filagrina y generación de factores humectantes. Cataliza la inactivación de bleomicina, protegiendo a las células normales y malignas de la acción del fármaco[367].	-Desconocidos, niveles disminuidos se asocian con[388,389]: - Mayor fibrosis miocárdica - Mayor toxicidad por homocisteína
	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-2 (IGFBP2)	(-)	Se une a factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs), modulando su biodisponibilidad en el espacio extracelular y actuando como un reservorio activo y local de IGFs para regular la adhesión, migración, proliferación y diferenciación celular[390].	-Controvertidos, niveles bajos se han asociado con[390–392]: - Aumento del riesgo de obesidad, DM tipo II, síndrome metabólico y resistencia a la insulina - Más tejido adiposo epicárdico - Mayor rigidez vascular -En el contexto de ICC, niveles elevados predicen peor pronóstico[393,394]. -En población general, niveles elevados se podrían asociar con ICC y muerte por cualquier causa, aunque no se asocian con enfermedad aterosclerótica[395].
	Sustrato 1 de la proteína tirosina fosfatasa de tipo no receptor (SHPS-1)	(-)	Interactúa con CD47. Participa en la sinaptogénesis. Regula negativamente la fagocitosis, la activación de mastocitos y de células dendríticas, impidiendo su maduración y la producción de citoquinas[396].	-Desconocidos

Tabla 14: Proteínas diferencialmente expresadas en DA y psoriasis con respecto a controles dentro del estudio proteómico. Expresión: (+) hace referencia a proteínas sobreexpresadas con respecto a controles, (-) a proteínas infraexpresadas; *Metainflamación: inflamación crónica y de bajo grado asoaciada a la resistencia a la insulina y al síndrome metabólico; ϕ: niveles medidos en placa de ateroma, no en sangre, en estudio de autopsias; CV: Cardiovascular; DA: Dermatitis atópica; IAM: Infarto agudo de miocardio; ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva; IL: Interleucina; SCA: Síndrome coronario agudo.

Limitaciones

Varias de las limitaciones del trabajo las hemos ido comentando a lo largo de la discusión. Es más que probable que el tamaño muestral haya limitado nuestra potencia estadística para detectar diferencias en distintos sub-análisis. Detrás de esta limitación se encuentra la dificultad para reclutar pacientes con DA moderada-grave sin tratamiento sistémico en las 4 semanas previas a su inclusión. Debido al intenso prurito y a la importante afectación de la calidad de vida asociada con brotes graves de DA, en estos pacientes se suele iniciar precozmente un fármaco sistémico, y no son frecuentes los períodos de lavado entre distintos fármacos. El diseño transversal nos ha impedido analizar la relación temporal de las distintas variables incluidas en el estudio. No hemos valorado, por tanto, causalidad, hecho que sería especialmente importante en el caso de la relación de la DA y la psoriasis con la aterosclerosis subclínica. Las hipótesis generadas por este trabajo deberán confirmarse en estudios longitudinales diseñados específicamente para tal propósito, que no sólo valoren aterosclerosis subclínica, sino que también evalúen *outcomes* cardiovasculares "duros", como IAM, ictus o muerte de origen cardiovascular. Por otra parte, la inclusión en el trabajo de sujetos procedentes de una sólo área geográfica puede limitar la generalizabilidad de nuestros resultados a pacientes de otros ámbitos. Por último, el estudio proteómico se ha dirigido a 92 proteínas previamente relacionadas con aterosclerosis. A este respecto, no exploramos la influencia de otras proteínas no previamente identificadas con estos procesos pero que podrían jugar un papel en el contexto de estas enfermedades. Tampoco hemos valorado si moléculas inflamatorias incluidas en otros paneles, como el INF-γ, el TNF-α o la IL-17A, podrían predecir una mayor prevalencia de placas de ateroma en estas poblaciones.

CONCLUSIONES

Como principales conclusiones del trabajo, en base a los resultados presentados y discutidos, nos gustaría destacar:

1. Los pacientes con DA presentaron una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica que los controles sanos.
2. La asociación de la DA con la aterosclerosis subclínica fue independiente de los FRCV clásicos, de la resistencia a la insulina y de la PCR-ultrasensible, lo que podría apuntar a un efecto aterogénico propio de esta enfermedad.
3. LA prevalencia de aterosclerosis subclínica en DA fue menor a la encontrada en psoriasis, probablemente por una menor disrupción metabólica en los sujetos con DA.
4. La gravedad de la DA fue un predictor independiente de aterosclerosis en esta población. Las medidas dirigidas a un mejor diagnóstico y control de los FRCV podrían ser especialmente necesarias en sujetos con formas más graves de esta enfermedad.
5. Tanto la DA como la psoriasis presentaron un perfil proteómico caracterizado por la desregulación de distintas proteínas relacionadas con la aterosclerosis. A pesar de presentar niveles de inflamación sistémica similares, este perfil proteómico fue marcadamente distinto en sujetos con DA y con psoriasis, lo que apuntaría a que las vías que median el proceso de aterogénesis en ambas entidades podrían ser distintas.
6. Los niveles de LDL-R, CDH5, DLK-1 e IGFP2 se asociaron con la presencia de aterosclerosis subclínica en DA, pudiendo constituir marcadores tempranos de enfermedad cardiovascular en esta población.

REFERENCIAS

1. Silverberg JI. Public Health Burden and Epidemiology of Atopic Dermatitis. Dermatologic Clinics. 2017 Jul;35(3):283–9.

2. Rico EDB, Llobet CA, Mouronte EG, García BP. Dermatosis eritematosas: eccemas. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2022;13(48):2781–91.

3. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. The Lancet. 2016 Mar;387(10023):1109–22.

4. Paller AS, Spergel JM, Mina-Osorio P, Irvine AD. The atopic march and atopic multimorbidity: Many trajectories, many pathways. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019 Jan;143(1):46–55.

5. Robert Willan. On cutaneous diseases. London: Johnson; 1808.

6. Besnier E. Premiére note et observations préliminaries pour servir d´introduction à étude des prurigos diathésiques. Ann Dermatol Syphiligraphie. 1892;634–48.

7. Coca AF, Cooke RA. On the classification of the phenomena of hypersensitiveness. J Immunol. 1923;(8):163–92.

8. Wise F, Sulzberger MB. 1933 Year Book of Dermatology and Syphilology. 1933.

9. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic Features of Atopic Dermatitis. Acta Derm Venereol. 1980 Nov 11;60:44–7.

10. Williams HC, Jburney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Ahunter JJ, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis..: I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. Br J Dermatol. 1994 Sep;131(3):383–96.

11. Eichenfield LF, Tom WL, Chamlin SL, Feldman SR, Hanifin JM, Simpson EL, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014 Feb;70(2):338–51.

12. Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. Ann Nutr Metab. 2015;66(Suppl. 1):8–16.

13. Silverberg JI, Hanifin JM. Adult eczema prevalence and associations with asthma and other health and demographic factors: A US population–based study. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2013 Nov;132(5):1132–8.

14. Bylund S, Kobyletzki L, Svalstedt M, Svensson . Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. Acta Derm Venereol. 2020;100(12):adv00160.

15. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three.

Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009 Dec;124(6):1251-1258.e23.

16. Mallol J, Crane J, Von Mutius E, Odhiambo J, Keil U, Stewart A. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. Allergologia et Immunopathologia. 2013 Mar;41(2):73–85.

17. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Patient burden and quality of life in atopic dermatitis in US adults. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2018 Sep;121(3):340–7.

18. Lewis-Jones S. Quality of life and childhood atopic dermatitis: the misery of living with childhood eczema: ATOPIC ECZEMA/QUALITY OF LIFE. International Journal of Clinical Practice. 2006 Jul 12;60(8):984–92.

19. Birdi G, Cooke R, Knibb RC. Impact of atopic dermatitis on quality of life in adults: a systematic review and meta-analysis. Int J Dermatology [Internet]. 2020 Apr [cited 2024 Apr 6];59(4). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijd.14763

20. Drucker AM, Wang AR, Li WQ, Sevetson E, Block JK, Qureshi AA. The Burden of Atopic Dermatitis: Summary of a Report for the National Eczema Association. Journal of Investigative Dermatology. 2017 Jan;137(1):26–30.

21. Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2019 Aug;123(2):144–51.

22. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, Arents BWM, Karimkhani C, Langan SM, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990–2017*. Br J Dermatol. 2021 Feb;184(2):304–9.

23. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. The Lancet. 2020 Aug;396(10247):345–60.

24. Ständer S. Atopic Dermatitis. Ropper AH, editor. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1136–43.

25. Tanei R, Hasegawa Y. Atopic dermatitis in older adults: A viewpoint from geriatric dermatology: Elderly atopic dermatitis. Geriatrics & Gerontology International. 2016 Mar;16:75–86.

26. Pyun BY. Natural History and Risk Factors of Atopic Dermatitis in Children. Allergy Asthma Immunol Res. 2015;7(2):101.

27. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Nickel R, Grüber C, Niggemann B, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma☆. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2004 May;113(5):925–31.

28. Abuabara K, Yu AM, Okhovat J -P., Allen IE, Langan SM. The prevalence of atopic dermatitis beyond childhood: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Allergy. 2018 Mar;73(3):696–704.

29. Silvestre Salvador J, Romero-Pérez D, Encabo-Durán B. Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. J Investig Allergol Clin Immunol. 2017 Apr 10;27(2):78–88.

30. Irvine AD, Mina-Osorio P. Disease trajectories in childhood atopic dermatitis: an update and practitioner's guide. Br J Dermatol. 2019 Nov;181(5):895–906.

31. Margolis JS, Abuabara K, Bilker W, Hoffstad O, Margolis DJ. Persistence of Mild to Moderate Atopic Dermatitis. JAMA Dermatol. 2014 Jun 1;150(6):593.

32. Abuabara K, Hoffstad O, Troxel A, Gelfand JM, Margolis DJ. Atopic dermatitis disease control and age: A cohort study. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015 Jul;136(1):190-192.e3.

33. Abuabara K, Ye M, Margolis DJ, McCulloch CE, Mulick AR, Silverwood RJ, et al. Patterns of Atopic Eczema Disease Activity From Birth Through Midlife in 2 British Birth Cohorts. JAMA Dermatol. 2021 Oct 1;157(10):1191.

34. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. Allergy. 2015 Jul;70(7):836–45.

35. Wan J, Mitra N, Hoffstad OJ, Yan AC, Margolis DJ. Longitudinal atopic dermatitis control and persistence vary with timing of disease onset in children: A cohort study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2019 Dec;81(6):1292–9.

36. Paternoster L, Savenije OEM, Heron J, Evans DM, Vonk JM, Brunekreef B, et al. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018 Mar;141(3):964–71.

37. Ziyab AH, Mukherjee N, Zhang H, Arshad SH, Karmaus W. Sex-specific developmental trajectories of eczema from infancy to age 26 years: A birth cohort study. Clin Experimental Allergy. 2022 Mar;52(3):416–25.

38. Haider S, Fontanella S, Ullah A, Turner S, Simpson A, Roberts G, et al. Evolution of Eczema, Wheeze, and Rhinitis from Infancy to Early Adulthood: Four Birth Cohort Studies. Am J Respir Crit Care Med. 2022 Oct 15;206(8):950–60.

39. Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T, et al. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. Allergy. 2013 Apr;68(4):498–506.

40. Lee HH, Patel KR, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and phenotype of adult-onset atopic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2019 Jun;80(6):1526-1532.e7.

41. Silverberg JI, Vakharia PP, Chopra R, Sacotte R, Patel N, Immaneni S, et al. Phenotypical Differences of Childhood- and Adult-Onset Atopic Dermatitis. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2018 Jul;6(4):1306–12.

42. Silverberg JI. Adult-Onset Atopic Dermatitis. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2019 Jan;7(1):28–33.

43. Tanei R. Clinical Characteristics, Treatments, and Prognosis of Atopic Eczema in the Elderly. JCM. 2015 May 18;4(5):979–97.

44. Facheris P, Jeffery J, Del Duca E, Guttman-Yassky E. The translational revolution in atopic dermatitis: the paradigm shift from pathogenesis to treatment. Cell Mol Immunol. 2023 Mar 16;20(5):448–74.

45. Larsen FS. Atopic dermatitis: A genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. Journal of the American Academy of Dermatology. 1993 May;28(5):719–23.

46. Patrick GJ, Archer NK, Miller LS. Which Way Do We Go? Complex Interactions in Atopic Dermatitis Pathogenesis. Journal of Investigative Dermatology. 2021 Feb;141(2):274–84.

47. Tsakok T, Woolf R, Smith CH, Weidinger S, Flohr C. Atopic dermatitis: the skin barrier and beyond. Br J Dermatol. 2019 Mar;180(3):464–74.

48. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2009 Sep;124(3):R7–12.

49. Kim BE, Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD. Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. Clinical Immunology. 2008 Mar;126(3):332–7.

50. Totté JEE, Van Der Feltz WT, Hennekam M, Van Belkum A, Van Zuuren EJ, Pasmans SGMA. Prevalence and odds of S *taphylococcus aureus* carriage in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2016 Oct;175(4):687–95.

51. Berdyshev E, Goleva E, Bissonnette R, Bronova I, Bronoff AS, Richers BN, et al. Dupilumab significantly improves skin barrier function in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. Allergy. 2022 Nov;77(11):3388–97.

52. Hamilton JD, Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Cardinale I, Li X, Kostic A, et al. Dupilumab improves the molecular signature in skin of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014 Dec;134(6):1293–300.

53. Lee SJ, Kim SE, Shin KO, Park K, Lee SE. Dupilumab Therapy Improves Stratum Corneum Hydration and Skin Dysbiosis in Patients With Atopic Dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res. 2021;13(5):762.

54. De Benedetto A, Kubo A, Beck LA. Skin Barrier Disruption: A Requirement for Allergen Sensitization? Journal of Investigative Dermatology. 2012 Mar;132(3):949–63.

55. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2012 Dec;130(6):1344–54.

56. Suárez-Fariñas M, Dhingra N, Gittler J, Shemer A, Cardinale I, De Guzman Strong C, et al. Intrinsic atopic dermatitis shows similar TH2 and higher TH17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2013 Aug;132(2):361–70.

57. Guttman-Yassky E, Lowes MA, Fuentes-Duculan J, Zaba LC, Cardinale I, Nograles KE, et al. Low Expression of the IL-23/Th17 Pathway in Atopic Dermatitis Compared to Psoriasis. The Journal of Immunology. 2008 Nov 15;181(10):7420–7.

58. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019 Jan;143(1):1–11.

59. Esaki H, Brunner PM, Renert-Yuval Y, Czarnowicki T, Huynh T, Tran G, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is TH2 but also TH17 polarized in skin. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016 Dec;138(6):1639–51.

60. Brunner PM, Israel A, Zhang N, Leonard A, Wen HC, Huynh T, et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018 Jun;141(6):2094–106.

61. Renert-Yuval Y, Del Duca E, Pavel AB, Fang M, Lefferdink R, Wu J, et al. The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2021 Jul;148(1):148–63.

62. Zhou L, Leonard A, Pavel AB, Malik K, Raja A, Glickman J, et al. Age-specific

changes in the molecular phenotype of patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019 Jul;144(1):144–56.

63. Facheris P, Da Rosa JC, Pagan AD, Angelov M, Del Duca E, Rabinowitz G, et al. Age of onset defines two distinct profiles of atopic dermatitis in adults. Allergy. 2023 Aug;78(8):2202–14.

64. Brunner PM, Pavel AB, Khattri S, Leonard A, Malik K, Rose S, et al. Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019 Jan;143(1):142–54.

65. Leung DYM, Guttman-Yassky E. Deciphering the complexities of atopic dermatitis: Shifting paradigms in treatment approaches. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2014 Oct;134(4):769–79.

66. Ravnborg N, Ambikaibalan D, Agnihotri G, Price S, Rastogi S, Patel KR, et al. Prevalence of asthma in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2021 Feb;84(2):471–8.

67. Knudgaard MH, Andreasen TH, Ravnborg N, Bieber T, Silverberg JI, Egeberg A, et al. Rhinitis prevalence and association with atopic dermatitis. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2021 Jul;127(1):49-56.e1.

68. Silverberg JI, Gelfand JM, Margolis DJ, Boguniewicz M, Fonacier L, Grayson MH, et al. Association of atopic dermatitis with allergic, autoimmune, and cardiovascular comorbidities in US adults. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2018 Nov;121(5):604-612.e3.

69. Thyssen JP, Halling AS, Schmid-Grendelmeier P, Guttman-Yassky E, Silverberg JI. Comorbidities of atopic dermatitis—what does the evidence say? Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2023 May;151(5):1155–62.

70. Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, et al. American Academy of Dermatology Guidelines: Awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. Journal of the American Academy of Dermatology. 2022 Jun;86(6):1335-1336.e18.

71. Martin PE, Matheson MC, Gurrin L, Burgess JA, Osborne N, Lowe AJ, et al. Childhood eczema and rhinitis predict atopic but not nonatopic adult asthma: A prospective cohort study over 4 decades. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011 Jun;127(6):1473-1479.e1.

72. Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D, et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth

cohort MAS. Pediatric Allergy Immunology. 2015 Aug;26(5):431–7.

73. Halling A -S., Van Hauen M, Eggers-Lura VH, Knudgaard MH, Loft N, Thyssen JP. Association between atopic dermatitis and nasal polyposis: what is the evidence? Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2021 Apr [cited 2024 Apr 10];35(4). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.17048

74. Paller AS, Mina-Osorio P, Vekeman F, Boklage S, Mallya UG, Ganguli S, et al. Prevalence of type 2 inflammatory diseases in pediatric patients with atopic dermatitis: Real-world evidence. Journal of the American Academy of Dermatology. 2022 Apr;86(4):758–65.

75. Mohan GC, Silverberg JI. Association of Vitiligo and Alopecia Areata With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Dermatol. 2015 May 1;151(5):522.

76. Lu Z, Zeng N, Cheng Y, Chen Y, Li Y, Lu Q, et al. Atopic dermatitis and risk of autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2021 Dec;17(1):96.

77. Andersen YMF, Egeberg A, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017 Feb;76(2):274-280.e1.

78. Rønnstad ATM, Halling-Overgaard AS, Hamann CR, Skov L, Egeberg A, Thyssen JP. Association of atopic dermatitis with depression, anxiety, and suicidal ideation in children and adults: A systematic review and meta-analysis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2018 Sep;79(3):448-456.e30.

79. Patel KR, Immaneni S, Singam V, Rastogi S, Silverberg JI. Association between atopic dermatitis, depression, and suicidal ideation: A systematic review and meta-analysis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2019 Feb;80(2):402–10.

80. Wu D, Wu XD, Zhou X, Huang W, Luo C, Liu Y. Bone mineral density, osteopenia, osteoporosis, and fracture risk in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta- analysis. Ann Transl Med. 2021 Jan;9(1):40–40.

81. Andersen YMF, Egeberg A, Balslev E, Jørgensen CLT, Szecsi PB, Stender S, et al. Filaggrin loss-of-function mutations, atopic dermatitis and risk of actinic keratosis: results from two cross-sectional studies. Acad Dermatol Venereol. 2017 Jun;31(6):1038–43.

82. Kaae J, Szecsi PB, Meldgaard M, Espersen MLM, Stender S, Johansen JD, et al. Individuals with complete filaggrin deficiency may have an increased risk of squamous

cell carcinoma. Br J Dermatol. 2014 Jun;170(6):1380–1.

83. Kaae J, Thyssen JP, Johansen JD, Meldgaard M, Linneberg A, Allen M, et al. Filaggrin gene mutations and risk of basal cell carcinoma. Br J Dermatol. 2013 Nov;169(5):1162–4.

84. Su VYF, Chen TJ, Yeh CM, Chou KT, Hung MH, Chu SY, et al. Atopic dermatitis and risk of ischemic stroke: A nationwide population-based study. Annals of Medicine. 2014 Mar;46(2):84–9.

85. Silverberg JI. Association between adult atopic dermatitis, cardiovascular disease, and increased heart attacks in three population-based studies. Allergy. 2015 Oct;70(10):1300–8.

86. Andersen YMF, Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR, Skov L, Thyssen JP. Risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and cardiovascular death in patients with atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2016 Jul;138(1):310-312.e3.

87. Drucker AM, Qureshi AA, Dummer TJB, Parker L, Li WQ. Atopic dermatitis and risk of hypertension, type 2 diabetes, myocardial infarction and stroke in a cross-sectional analysis from the Canadian Partnership for Tomorrow Project. Br J Dermatol. 2017 Oct;177(4):1043–51.

88. Drucker AM, Li WQ, Cho E, Li T, Sun Q, Camargo CA, et al. Atopic dermatitis is not independently associated with nonfatal myocardial infarction or stroke among US women. Allergy. 2016 Oct;71(10):1496–500.

89. Standl M, Tesch F, Baurecht H, Rodríguez E, Müller-Nurasyid M, Gieger C, et al. Association of Atopic Dermatitis with Cardiovascular Risk Factors and Diseases. Journal of Investigative Dermatology. 2017 May;137(5):1074–81.

90. Egeberg A, Andersen YMF, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. Allergy. 2017 May;72(5):783–91.

91. Kwa MC, Silverberg JI. Association Between Inflammatory Skin Disease and Cardiovascular and Cerebrovascular Co-Morbidities in US Adults: Analysis of Nationwide Inpatient Sample Data. Am J Clin Dermatol. 2017 Dec;18(6):813–23.

92. Treudler R, Zeynalova S, Walther F, Engel C, Simon JC. Atopic dermatitis is associated with autoimmune but not with cardiovascular comorbidities in a random sample of the general population in Leipzig, Germany. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Feb;32(2):e44–6.

93. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Carrascosa Carrillo JM. Impacto económico

de la dermatitis atópica en adultos: estudio de base poblacional (estudio IDEA). Actas Dermo-Sifiliográficas. 2018 Jan;109(1):35–46.

94. Smith B, Engel P, Javadi SS, Han G, Wu JJ. Association between atopic dermatitis and cardiovascular disease in a nationally representative United States population. Journal of the American Academy of Dermatology. 2023 Sep;89(3):610–3.

95. Riis JL, Vestergaard C, Hjuler KF, Iversen L, Jakobsen L, Deleuran MS, et al. Hospital-diagnosed atopic dermatitis and long-term risk of myocardial infarction: a population-based follow-up study. BMJ Open. 2016 Nov;6(11):e011870.

96. Sung YF, Lin CC, Yin JH, Chou CH, Chung CH, Yang FC, et al. Increased risk of stroke in patients with atopic dermatitis: A population-based, longitudinal study in Taiwan. J Med Sci. 2017;37(1):12.

97. Silverwood RJ, Forbes HJ, Abuabara K, Ascott A, Schmidt M, Schmidt SAJ, et al. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study. BMJ. 2018 May 23;k1786.

98. Ivert L, Johansson E, Dal H, Lindelöf B, Wahlgren C, Bradley M. Association Between Atopic Dermatitis and Cardiovascular Disease: A Nationwide Register-based Case-control Study from Sweden. Acta Derm Venerol. 2019;99(10):865–70.

99. Nishida Y, Kubota Y, Iso H, Tamakoshi A, the JACC Study Group. Self-Reported Eczema in Relation with Mortality from Cardiovascular Disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study. JAT. 2019 Sep 1;26(9):775–82.

100. Rhee TM, Choi EK, Han KD, Lee SR, Oh S. Impact of the Combinations of Allergic Diseases on Myocardial Infarction and Mortality. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2021 Feb;9(2):872-880.e4.

101. Lee SW, Kim H, Byun Y, Baek YS, Choi CU, Kim JH, et al. Incidence of Cardiovascular Disease After Atopic Dermatitis Development: A Nationwide, Population-Based Study. Allergy Asthma Immunol Res. 2023;15(2):231.

102. Wan J, Fuxench ZCC, Wang S, Syed MN, Shin DB, Abuabara K, et al. Incidence of Cardiovascular Disease and Venous Thromboembolism in Patients With Atopic Dermatitis. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2023 Oct;11(10):3123-3132.e3.

103. Yuan M, Cao WF, Xie XF, Zhou HY, Wu XM. Relationship of atopic dermatitis with stroke and myocardial infarction: A meta-analysis. Medicine. 2018 Dec;97(49):e13512.

104. Ascott A, Mulick A, Yu AM, Prieto-Merino D, Schmidt M, Abuabara K, et al.

Atopic eczema and major cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2019 May;143(5):1821–9.

105. Egeberg A, Gyldenløve M, Zachariae C, Skov L. Validation of psoriasis severity classification based on use of topical or systemic treatment. Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2018 Jan [cited 2024 Feb 9];32(1). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.14427

106. Gonzalez-Cantero A, Gonzalez-Cantero J, Sanchez-Moya AI, Perez-Hortet C, Arias-Santiago S, Schoendorff-Ortega C, et al. Subclinical atherosclerosis in psoriasis. Usefulness of femoral artery ultrasound for the diagnosis, and analysis of its relationship with insulin resistance. Kirchmair R, editor. PLoS ONE. 2019 Feb 8;14(2):e0211808.

107. Teklu M, Zhou W, Kapoor P, Patel N, Dey AK, Sorokin AV, et al. Metabolic syndrome and its factors are associated with noncalcified coronary burden in psoriasis: An observational cohort study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2021 May;84(5):1329–38.

108. Dey AK, Teague HL, Adamstein NH, Rodante JA, Playford MP, Chen MY, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with non-calcified coronary artery burden in psoriasis: Findings from an observational cohort study. Journal of Cardiovascular Computed Tomography. 2021 Jul;15(4):372–9.

109. Hjuler KF, Böttcher M, Vestergaard C, Deleuran M, Raaby L, Bøtker HE, et al. Increased Prevalence of Coronary Artery Disease in Severe Psoriasis and Severe Atopic Dermatitis. The American Journal of Medicine. 2015 Dec;128(12):1325-1334.e2.

110. Szolnoky G, Altmayer A, Varga J, Gavallér H, Kemény L, Forster T, et al. Adult Atopic Dermatitis is Associated with Increased Aortic Stiffness. Am J Clin Dermatol. 2018 Feb;19(1):135–7.

111. Ungar B, Pavel AB, Robson PM, Kaufman A, Pruzan A, Brunner P, et al. A Preliminary 18F-FDG-PET/MRI Study Shows Increased Vascular Inflammation in Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2020 Nov;8(10):3500–6.

112. Lee GW, Kim K, Kim SJ, Shin K, Kim H, Ko HC, et al. Therapeutic Effect of Dupilumab on Systemic and Vascular Inflammation in Adults with Severe Atopic Dermatitis: Feasibility Study Using 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography. Acta Derm Venereol. 2023 May 22;103:adv5320.

113. Mocan Çağlar Y, Bekis Bozkurt H, İsal Tosun Ö, Cavkaytar Ö, Arga M.

Assessment of Subclinical Atherosclerosis in Children with Atopic Dermatitis. Int Arch Allergy Immunol. 2023;184(11):1071–8.

114. Spence JD. Carotid Ultrasound Phenotypes Are Biologically Distinct. ATVB. 2015 Sep;35(9):1910–3.

115. Gonzalez-Cantero A, Gonzalez-Cantero J, Sanchez-Moya AI, Rodriguez-Padial L, Perez-Hortet C, Gonzalez-Calvin JL. Is intima-media thickness a predictor for cardiovascular risk? The Lancet. 2019 Aug;394(10196):380–1.

116. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal. 2021 Sep 7;42(34):3227–337.

117. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation [Internet]. 2019 Sep 10 [cited 2023 Jul 24];140(11). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000678

118. Dalager S, Falk E, Kristensen IB, Paaske WP. Plaque in superficial femoral arteries indicates generalized atherosclerosis and vulnerability to coronary death: An autopsy study. Journal of Vascular Surgery. 2008 Feb;47(2):296–302.

119. Silverberg JI, Greenland P. Eczema and cardiovascular risk factors in 2 US adult population studies. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015 Mar;135(3):721-728.e6.

120. Silverberg JI, Song J, Pinto D, Yu SH, Gilbert AL, Dunlop DD, et al. Atopic Dermatitis Is Associated with Less Physical Activity in US Adults. Journal of Investigative Dermatology. 2016 Aug;136(8):1714–6.

121. Strom MA, Silverberg JI. Associations of Physical Activity and Sedentary Behavior with Atopic Disease in United States Children. The Journal of Pediatrics. 2016 Jul;174:247-253.e3.

122. Silverberg JI, Garg NK, Paller AS, Fishbein AB, Zee PC. Sleep Disturbances in Adults with Eczema Are Associated with Impaired Overall Health: A US Population-Based Study. Journal of Investigative Dermatology. 2015 Jan;135(1):56–66.

123. Li JC, Fishbein A, Singam V, Patel KR, Zee PC, Attarian H, et al. Sleep Disturbance and Sleep-Related Impairment in Adults With Atopic Dermatitis: A Cross-sectional Study. Dermatitis. 2018 Sep;29(5):270–7.

124. Kantor R, Kim A, Thyssen JP, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with smoking: A systematic review and meta-analysis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016 Dec;75(6):1119-1125.e1.
125. Silverberg JI, Becker L, Kwasny M, Menter A, Cordoro KM, Paller AS. Central Obesity and High Blood Pressure in Pediatric Patients With Atopic Dermatitis. JAMA Dermatol. 2015 Feb 1;151(2):144.
126. Lee SI, Shin MH, Lee HB, Lee JS, Son BK, Koh YY, et al. Prevalences of symptoms of asthma and other allergic diseases in korean children: a nationwide questionnaire survey. J Korean Med Sci. 2001;16(2):155.
127. Augustin M, Radtke MA, Glaeske G, Reich K, Christophers E, Schaefer I, et al. Epidemiology and Comorbidity in Children with Psoriasis and Atopic Eczema. Dermatology. 2015;231(1):35–40.
128. Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, Heike T, Ito M, Hosoi S, et al. Obesity and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren. Pediatric Allergy Immunology. 2008 Sep;19(6):527–34.
129. Silverberg JI, Silverberg NB, Lee-Wong M. Association between atopic dermatitis and obesity in adulthood: Association between AD and obesity in adulthood. British Journal of Dermatology. 2012 Mar;166(3):498–504.
130. Xie B, Wang Z, Wang Y, Liu M, Wang Y. Associations of obesity with newly diagnosed and previously known atopic diseases in Chinese adults: a case-control study. Sci Rep. 2017 Mar 2;7(1):43672.
131. Luo X, Xiang J, Dong X, Cai F, Suo J, Wang Z, et al. Association between obesity and atopic disorders in Chinese adults: an individually matched case–control study. BMC Public Health. 2013 Dec;13(1):12.
132. Ascott A, Mansfield KE, Schonmann Y, Mulick A, Abuabara K, Roberts A, et al. Atopic eczema and obesity: a population-based study*. Br J Dermatol. 2021 May;184(5):871–9.
133. Zhang A, Silverberg JI. Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: A systematic review and metaanalysis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2015 Apr;72(4):606-616.e4.
134. Manjunath J, Silverberg JI. Association of obesity in early childhood with atopic dermatitis in late childhood and adolescence. Journal of the American Academy of Dermatology. 2022 Aug;87(2):426–7.
135. Silverberg JI, Kleiman E, Lev-Tov H, Silverberg NB, Durkin HG, Joks R, et al.

Association between obesity and atopic dermatitis in childhood: A case-control study. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2011 May;127(5):1180-1186.e1.

136. Craver AE, Chen GF, Cohen JM. Association between atopic dermatitis and hypertension and hyperlipidemia: A cross-sectional study in the All of Us Research Program. Journal of the American Academy of Dermatology. 2024 Apr;90(4):819–21.

137. Yousaf M, Ayasse M, Ahmed A, Gwillim EC, Janmohamed SR, Yousaf A, et al. Association between atopic dermatitis and hypertension: a systematic review and meta-analysis*. Br J Dermatol. 2022 Feb;186(2):227–35.

138. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin-Induced Hypertension: Incidence, Pathogenesis and Management. Drug Safety. 1999;20(5):437–49.

139. Mebrahtu TF, Morgan AW, West RM, Stewart PM, Pujades-Rodriguez M. Oral glucocorticoids and incidence of hypertension in people with chronic inflammatory diseases: a population-based cohort study. CMAJ. 2020 Mar 23;192(12):E295–301.

140. Kok W, Yew Y, Thng T. Comorbidities Associated with Severity of Atopic Dermatitis in Young Adult Males: A National Cohort Study. Acta Derm Venerol. 2019;99(7):652–6.

141. Trieb M, Wolf P, Knuplez E, Weger W, Schuster C, Peinhaupt M, et al. Abnormal composition and function of high-density lipoproteins in atopic dermatitis patients. Allergy. 2019 Feb;74(2):398–402.

142. Radtke MA, Schäfer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. Acad Dermatol Venereol. 2017 Jan;31(1):151–7.

143. Lee JS, Kim JM, Seok J, Kim BJ. Correlation between socio-economic status and atopic dermatitis in Korean adults: the Korea national health and nutrition examination survey (2007–2014). Acad Dermatol Venereol. 2017 Sep;31(9):1509–15.

144. Andersen YMF, Egeberg A, Gislason GH, Skov L, Knop FK, Thyssen JP. Adult atopic dermatitis and the risk of type 2 diabetes. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2017 Mar;139(3):1057–9.

145. Arima K, Gupta S, Gadkari A, Hiragun T, Kono T, Katayama I, et al. Burden of atopic dermatitis in Japanese adults: Analysis of data from the 2013 National Health and Wellness Survey. The Journal of Dermatology. 2018 Apr;45(4):390–6.

146. Thyssen JP, Linneberg A, Carlsen BC, Johansen JD, Engkilde K, Hansen T, et al. A possible association between a dysfunctional skin barrier (filaggrin null-mutation

status) and diabetes: a cross-sectional study. BMJ Open. 2011 Sep 2;1(1):e000062–e000062.

147. Lee SW, Park J, Kim H, Jang J, Choi KM, Baek YS, et al. Risk of type 2 diabetes mellitus in adult patients with atopic dermatitis. Diabetes Research and Clinical Practice. 2023 Oct;204:110883.

148. Thyssen JP, Halling-Overgaard AS, Andersen YMF, Gislason G, Skov L, Egeberg A. The association with cardiovascular disease and type 2 diabetes in adults with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2018 Jun;178(6):1272–9.

149. Lee J, Jung H, Han K, Lee S, Lee J, Park Y, et al. Association Between Metabolic Syndrome and Atopic Dermatitis in Korean Adults. Acta Derm Venerol. 2017;97(1):77–80.

150. Shalom G, Dreiher J, Kridin K, Horev A, Khoury R, Battat E, et al. Atopic dermatitis and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of 116 816 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Sep;33(9):1762–7.

151. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. Nature. 2017 Feb 9;542(7640):177–85.

152. Hu Y, Zhu Y, Lian N, Chen M, Bartke A, Yuan R. Metabolic Syndrome and Skin Diseases. Front Endocrinol. 2019 Nov 20;10:788.

153. Ballantyne CM, Podet EJ, Patsch WP, Harati Y, Appel V, Gotto AM, et al. Effects of cyclosporine therapy on plasma lipoprotein levels. JAMA. 1989 Jul 7;262(1):53–6.

154. Lo A. Immunosuppression and Metabolic Syndrome in Renal Transplant Recipients. Metabolic Syndrome and Related Disorders. 2004 Sep;2(4):263–73.

155. Andersen YMF, Egeberg A, Ban L, Gran S, Williams HC, Francis NA, et al. Association Between Topical Corticosteroid Use and Type 2 Diabetes in Two European Population-Based Adult Cohorts. Diabetes Care. 2019 Jun 1;42(6):1095–103.

156. Gether L, Storgaard H, Kezic S, Jakasa I, Hartmann B, Skov-Jeppesen K, et al. Effects of topical corticosteroid versus tacrolimus on insulin sensitivity and bone homeostasis in adults with atopic dermatitis—A randomized controlled study. Allergy. 2023 Jul;78(7):1964–79.

157. Gether L, Thyssen JP, Gyldenløve M, Hartmann B, Holst JJ, Foghsgaard S, et al. Normal insulin sensitivity, glucose tolerance, gut incretin and pancreatic hormone responses in adults with atopic dermatitis. Diabetes Obes Metab. 2020 Nov;22(11):2161–9.

158. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. Epstein FH, editor. N Engl J Med. 1999 Jan 14;340(2):115–26.

159. Steyers C, Miller F. Endothelial Dysfunction in Chronic Inflammatory Diseases. IJMS. 2014 Jun 25;15(7):11324–49.

160. England BR, Thiele GM, Anderson DR, Mikuls TR. Increased cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: mechanisms and implications. BMJ. 2018 Apr 23;k1036.

161. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K.: Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis. British Journal of Dermatology. 2010 Sep;163(3):586–92.

162. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of Myocardial Infarction in Patients With Psoriasis. JAMA. 2006 Oct 11;296(14):1735.

163. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, et al. The Risk of Stroke in Patients with Psoriasis. Journal of Investigative Dermatology. 2009 Oct;129(10):2411–8.

164. Harrington CL, Dey AK, Yunus R, Joshi AA, Mehta NN. Psoriasis as a human model of disease to study inflammatory atherogenesis. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2017 May 1;312(5):H867–73.

165. Greb JE, Goldminz AM, Elder JT, Lebwohl MG, Gladman DD, Wu JJ, et al. Psoriasis. Nat Rev Dis Primers. 2016 Nov 24;2(1):16082.

166. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases. Journal of the American Academy of Dermatology. 2017 Mar;76(3):377–90.

167. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. JAHA. 2013 Mar 12;2(2):e000062.

168. Khalid U, Ahlehoff O, Gislason GH, Kristensen SL, Skov L, Torp-Pedersen C, et al. Psoriasis and risk of heart failure: a nationwide cohort study. European J of Heart Fail. 2014 Jul;16(7):743–8.

169. Upala S, Shahnawaz A, Sanguankeo A. Psoriasis increases risk of new-onset atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Journal of Dermatological Treatment. 2017 Jul 4;28(5):406–10.

170. Dhana A, Yen H, Yen H, Cho E. All-cause and cause-specific mortality in psoriasis: A systematic review and meta-analysis. Journal of the American Academy of

Dermatology. 2019 May;80(5):1332–43.

171. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology. 2006 Nov;55(5):829–35.

172. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. Br J Dermatol. 2014 Feb;170(2):304–14.

173. Zheng Q, Sun XY, Miao X, Xu R, Ma T, Zhang YN, et al. Association between physical activity and risk of prevalent psoriasis: A MOOSE-compliant meta-analysis. Medicine. 2018 Jul;97(27):e11394.

174. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Journal of the American Academy of Dermatology. 2013 Apr;68(4):654–62.

175. Mehta NN. Systemic and Vascular Inflammation in Patients With Moderate to Severe Psoriasis as Measured by [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography –Computed Tomography (FDG-PET/CT): A Pilot Study. Arch Dermatol. 2011 Sep 1;147(9):1031.

176. 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. Experimental Dermatology. 2010 Aug;19(8):736–41.

177. Kanelleas A, Liapi C, Katoulis A, Stavropoulos P, Avgerinou G, Georgala S, et al. The role of inflammatory markers in assessing disease severity and response to treatment in patients with psoriasis treated with etanercept. Clinical and Experimental Dermatology. 2011 Dec 1;36(8):845–50.

178. Flammer AJ, Ruschitzka F. Psoriasis and atherosclerosis: two plaques, one syndrome? European Heart Journal. 2012 Aug 2;33(16):1989–91.

179. 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. Experimental Dermatology. 2011 Jul;20(7):544–9.

180. Sun L, Zhang W, Zhao Y, Wang F, Liu S, Liu L, et al. Dendritic Cells and T Cells, Partners in Atherogenesis and the Translating Road Ahead. Front Immunol. 2020 Jul 29;11:1456.

181. Lahoute C, Herbin O, Mallat Z, Tedgui A. Adaptive immunity in atherosclerosis: mechanisms and future therapeutic targets. Nat Rev Cardiol. 2011 Jun;8(6):348–58.

182. Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2020 Jul;17(7):387–401.

183. Mehta NN, Teague HL, Swindell WR, Baumer Y, Ward NL, Xing X, et al. IFN-γ and TNF-α synergism may provide a link between psoriasis and inflammatory atherogenesis. Sci Rep. 2017 Oct 23;7(1):13831.

184. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CEM, Papp K, et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. N Engl J Med. 2014 Jul 24;371(4):326–38.

185. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. The Lancet. 2018 Aug;392(10148):650–61.

186. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. The Lancet. 2019 Sep;394(10201):831–9.

187. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2016 Jul 28;375(4):345–56.

188. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tyring SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. The Lancet. 2017 Jul;390(10091):276–88.

189. Karbach S, Croxford AL, Oelze M, Schüler R, Minwegen D, Wegner J, et al. Interleukin 17 Drives Vascular Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Arterial Hypertension in Psoriasis-Like Skin Disease. ATVB. 2014 Dec;34(12):2658–68.

190. Reich K, Papp KA, Matheson RT, Tu JH, Bissonnette R, Bourcier M, et al. Evidence that a neutrophil–keratinocyte crosstalk is an early target of IL -17A inhibition in psoriasis. Experimental Dermatology. 2015 Jul;24(7):529–35.

191. Lorthois I, Asselineau D, Seyler N, Pouliot R. Contribution of *In Vivo* and Organotypic 3D Models to Understanding the Role of Macrophages and Neutrophils in the Pathogenesis of Psoriasis. Mediators of Inflammation. 2017;2017:1–13.

192. Hosokawa T, Kumon Y, Kobayashi T, Enzan H, Nishioka Y, Yuri K, et al. Neutrophil infiltration and oxidant-production in human atherosclerotic carotid plaques.

Histol Histopathol. 2011 Jan;26(1):1–11.

193. Rotzius P, Thams S, Soehnlein O, Kenne E, Tseng CN, Björkström NK, et al. Distinct Infiltration of Neutrophils in Lesion Shoulders in ApoE−/− Mice. The American Journal of Pathology. 2010 Jul;177(1):493–500.

194. Kramer MCA, Rittersma SZH, De Winter RJ, Ladich ER, Fowler DR, Liang YH, et al. Relationship of Thrombus Healing to Underlying Plaque Morphology in Sudden Coronary Death. Journal of the American College of Cardiology. 2010 Jan;55(2):122–32.

195. Teague HL, Varghese NJ, Tsoi LC, Dey AK, Garshick MS, Silverman JI, et al. Neutrophil Subsets, Platelets, and Vascular Disease in Psoriasis. JACC: Basic to Translational Science. 2019 Feb;4(1):1–14.

196. Garshick MS, Barrett TJ, Wechter T, Azarchi S, Scher JU, Neimann A, et al. Inflammasome Signaling and Impaired Vascular Health in Psoriasis. ATVB. 2019 Apr;39(4):787–98.

197. Naik HB, Natarajan B, Stansky E, Ahlman MA, Teague H, Salahuddin T, et al. Severity of Psoriasis Associates With Aortic Vascular Inflammation Detected by FDG PET/CT and Neutrophil Activation in a Prospective Observational Study. ATVB. 2015 Dec;35(12):2667–76.

198. Elnabawi YA, Dey AK, Goyal A, Groenendyk JW, Chung JH, Belur AD, et al. Coronary artery plaque characteristics and treatment with biologic therapy in severe psoriasis: results from a prospective observational study. Cardiovascular Research. 2019 Apr 1;115(4):721–8.

199. Teague HL, Aksentijevich M, Stansky E, Silverman JI, Varghese NJ, Dey AK, et al. Cells of Myeloid Origin Partly Mediate the Association between Psoriasis Severity and Coronary Plaque. Journal of Investigative Dermatology. 2020 Apr;140(4):912-915.e1.

200. Dey AK, Joshi AA, Chaturvedi A, Lerman JB, Aberra TM, Rodante JA, et al. Association Between Skin and Aortic Vascular Inflammation in Patients With Psoriasis: A Case-Cohort Study Using Positron Emission Tomography/Computed Tomography. JAMA Cardiol. 2017 Sep 1;2(9):1013.

201. Joshi AA, Lerman JB, Aberra TM, Afshar M, Teague HL, Rodante JA, et al. GlycA Is a Novel Biomarker of Inflammation and Subclinical Cardiovascular Disease in Psoriasis. Circ Res. 2016 Nov 11;119(11):1242–53.

202. Gonzalez-Cantero A, Teklu M, Sorokin AV, Prussick R, González-Cantero J,

Martin-Rodriguez JL, et al. Subclinical Liver Disease Is Associated with Subclinical Atherosclerosis in Psoriasis: Results from Two Observational Studies. Journal of Investigative Dermatology. 2022 Jan;142(1):88–96.

203. Kaiser H, Kvist-Hansen A, Krakauer M, Gørtz PM, Henningsen KMA, Wang X, et al. Association between Vascular Inflammation and Inflammation in Adipose Tissue, Spleen, and Bone Marrow in Patients with Psoriasis. Life. 2021 Apr 1;11(4):305.

204. Schwartz DM, Parel P, Li H, Sorokin AV, Berg AR, Chen M, et al. PET/CT-Based Characterization of 18F-FDG Uptake in Various Tissues Reveals Novel Potential Contributions to Coronary Artery Disease in Psoriatic Arthritis. Front Immunol. 2022 Jun 2;13:909760.

205. Patel NH, Osborne MT, Teague H, Parel P, Svirydava M, Sorokin AV, et al. Heightened splenic and bone marrow uptake of 18F-FDG PET/CT is associated with systemic inflammation and subclinical atherosclerosis by CCTA in psoriasis: An observational study. Atherosclerosis. 2021 Dec;339:20–6.

206. Rivers JP, Powell-Wiley TM, Dey AK, Rodante JA, Chung JH, Joshi AA, et al. Visceral Adiposity in Psoriasis is Associated With Vascular Inflammation by 18F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography/Computed Tomography Beyond Cardiometabolic Disease Risk Factors in an Observational Cohort Study. JACC: Cardiovascular Imaging. 2018 Feb;11(2):349–57.

207. Manyak GA, Patel NH, Dey AK, Svirydava M, Parel PM, Teague HL, et al. Abdominal Visceral Adiposity Is Associated with Coronary Artery Plaque Lipid-Rich Necrotic Core Partly Mediated by Bone Marrow Uptake of 18F-FDG Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Psoriasis. Journal of Investigative Dermatology. 2022 Jul;142(7):2030-2033.e1.

208. Sajja A, Abdelrahman KM, Reddy AS, Dey AK, Uceda DE, Lateef SS, et al. Chronic inflammation in psoriasis promotes visceral adiposity associated with noncalcified coronary burden over time. JCI Insight. 2020 Nov 19;5(22):e142534.

209. Berná-Rico E, González-Cantero Á. Psoriasis y riesgo cardiovascular. Piel. 2023 May;38(5):289–92.

210. Mehta NN, Li R, Krishnamoorthy P, Yu Y, Farver W, Rodrigues A, et al. Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis. Atherosclerosis. 2012 Sep;224(1):218–21.

211. Sorokin AV, Remaley AT, Mehta NN. Oxidized Lipids and Lipoprotein Dysfunction in Psoriasis. Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. 2020 Oct;5(4):139–

46.

212. Dey AK, Gaddipati R, Elnabawi YA, Ongstad E, Goyal A, Chung JH, et al. Association Between Soluble Lectinlike Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 and Coronary Artery Disease in Psoriasis. JAMA Dermatol. 2020 Feb 1;156(2):151.

213. Bertschi NL, Bazzini C, Schlapbach C. The Concept of Pathogenic T_H2 Cells: Collegium Internationale Allergologicum Update 2021. Int Arch Allergy Immunol. 2021;182(5):365–80.

214. He H, Li R, Choi S, Zhou L, Pavel A, Estrada YD, et al. Increased cardiovascular and atherosclerosis markers in blood of older patients with atopic dermatitis. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2020 Jan;124(1):70–8.

215. Nomura T, Wu J, Kabashima K, Guttman-Yassky E. Endophenotypic Variations of Atopic Dermatitis by Age, Race, and Ethnicity. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2020 Jun;8(6):1840–52.

216. Hall BM. T Cells: Soldiers and Spies—The Surveillance and Control of Effector T Cells by Regulatory T Cells. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2015 Nov;10(11):2050–64.

217. Huber SA, Sakkinen P, David C, Newell MK, Tracy RP. T Helper–Cell Phenotype Regulates Atherosclerosis in Mice Under Conditions of Mild Hypercholesterolemia. Circulation. 2001 May 29;103(21):2610–6.

218. King VL, Szilvassy SJ, Daugherty A. Interleukin-4 Deficiency Decreases Atherosclerotic Lesion Formation in a Site-Specific Manner in Female LDL Receptor−/− Mice. ATVB. 2002 Mar;22(3):456–61.

219. Davenport P, Tipping PG. The Role of Interleukin-4 and Interleukin-12 in the Progression of Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice. The American Journal of Pathology. 2003 Sep;163(3):1117–25.

220. King VL, Cassis LA, Daugherty A. Interleukin-4 Does Not Influence Development of Hypercholesterolemia or Angiotensin II-Induced Atherosclerotic Lesions in Mice. The American Journal of Pathology. 2007 Dec;171(6):2040–7.

221. George J, Mulkins M, Shaish A, Casey S, Schatzman R, Sigal E, et al. Interleukin (IL)-4 deficiency does not influence fatty streak formation in C57BL/6 mice. Atherosclerosis. 2000 Dec;153(2):403–11.

222. George J, Shoenfeld Y, Gilburd B, Afek A, Shaish A, Harats D. Requisite Role for Interleukin-4 in the Acceleration of Fatty Streaks Induced by Heat Shock Protein 65 or *Mycobacterium tuberculosis*. Circulation Research. 2000 Jun 23;86(12):1203–10.

223. Binder CJ, Hartvigsen K, Chang MK, Miller M, Broide D, Palinski W, et al. IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. J Clin Invest. 2004 Aug 1;114(3):427–37.
224. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an Interleukin-1-like Cytokine that Signals via the IL-1 Receptor-Related Protein ST2 and Induces T Helper Type 2-Associated Cytokines. Immunity. 2005 Nov;23(5):479–90.
225. Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. The Journal of Experimental Medicine. 2008 Feb 18;205(2):339–46.
226. Ratnarajah K, Le M, Muntyanu A, Mathieu S, Nigen S, Litvinov IV, et al. Inhibition of IL-13: A New Pathway for Atopic Dermatitis. J Cutan Med Surg. 2021 May;25(3):315–28.
227. Bieber T. Interleukin-13: Targeting an underestimated cytokine in atopic dermatitis. Allergy. 2020 Jan;75(1):54–62.
228. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2016 Dec 15;375(24):2335–48.
229. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour J -P., et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2)*. Br J Dermatol. 2021 Mar;184(3):437–49.
230. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, Irvine AD, Stein Gold L, Blauvelt A, et al. Two Phase 3 Trials of Lebrikizumab for Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2023 Mar 23;388(12):1080–91.
231. Cardilo-Reis L, Gruber S, Schreier SM, Drechsler M, Papac-Milicevic N, Weber C, et al. Interleukin-13 protects from atherosclerosis and modulates plaque composition by skewing the macrophage phenotype. EMBO Mol Med. 2012 Oct;4(10):1072–86.
232. Walker JA, Barlow JL, McKenzie ANJ. Innate lymphoid cells — how did we miss them? Nat Rev Immunol. 2013 Feb;13(2):75–87.
233. Newland SA, Mohanta S, Clément M, Taleb S, Walker JA, Nus M, et al. Type-2 innate lymphoid cells control the development of atherosclerosis in mice. Nat Commun. 2017 Jun 7;8(1):15781.
234. Tracy RP, Doyle MF, Olson NC, Huber SA, Jenny NS, Sallam R, et al. T-Helper Type 1 Bias in Healthy People Is Associated With Cytomegalovirus Serology and

Atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. JAHA. 2013 May 20;2(3):e000117.

235. Engelbertsen D, Andersson L, Ljungcrantz I, Wigren M, Hedblad B, Nilsson J, et al. T-Helper 2 Immunity Is Associated With Reduced Risk of Myocardial Infarction and Stroke. ATVB. 2013 Mar;33(3):637–44.

236. Sämpi M, Ukkola O, Päivänsalo M, Kesäniemi YA, Binder CJ, Hörkkö S. Plasma Interleukin-5 Levels Are Related to Antibodies Binding to Oxidized Low-Density Lipoprotein and to Decreased Subclinical Atherosclerosis. Journal of the American College of Cardiology. 2008 Oct;52(17):1370–8.

237. Silveira A, McLeod O, Strawbridge RJ, Gertow K, Sennblad B, Baldassarre D, et al. Plasma IL-5 concentration and subclinical carotid atherosclerosis. Atherosclerosis. 2015 Mar;239(1):125–30.

238. Avramakis G, Papadimitraki E, Papakonstandinou D, Liakou K, Zidianakis M, Dermitzakis A, et al. Platelets and white blood cell subpopulations among patients with myocardial infarction and unstable angina. Platelets. 2007 Jan;18(1):16–23.

239. Ungar B, Garcet S, Gonzalez J, Dhingra N, Correa Da Rosa J, Shemer A, et al. An Integrated Model of Atopic Dermatitis Biomarkers Highlights the Systemic Nature of the Disease. Journal of Investigative Dermatology. 2017 Mar;137(3):603–13.

240. Brunner PM, Suárez-Fariñas M, He H, Malik K, Wen HC, Gonzalez J, et al. The atopic dermatitis blood signature is characterized by increases in inflammatory and cardiovascular risk proteins. Sci Rep. 2017 Aug 18;7(1):8707.

241. Pavel AB, Zhou L, Diaz A, Ungar B, Dan J, He H, et al. The proteomic skin profile of moderate-to-severe atopic dermatitis patients shows an inflammatory signature. Journal of the American Academy of Dermatology. 2020 Mar;82(3):690–9.

242. He H, Del Duca E, Diaz A, Kim HJ, Gay-Mimbrera J, Zhang N, et al. Mild atopic dermatitis lacks systemic inflammation and shows reduced nonlesional skin abnormalities. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2021 Apr;147(4):1369–80.

243. Villani AP, Pavel AB, Wu J, Fernandes M, Maari C, Saint-Cyr Proulx E, et al. Vascular inflammation in moderate-to-severe atopic dermatitis is associated with enhanced Th2 response. Allergy. 2021 Oct;76(10):3107–21.

244. Abbad-Jaime De Aragón C, Berna-Rico E, Ballester-Martinez MA, Jaén P, Solís J, G Barderas M, et al. Early Detection and Progression of Subclinical Atherosclerosis in Psoriasis (EDSAP): protocol for an observational, single-centre, prospective cohort study. BMJ Open. 2023 Sep;13(9):e072455.

245. Muntendam P, McCall C, Sanz J, Falk E, Fuster V. The BioImage Study: Novel approaches to risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease—study design and objectives. American Heart Journal. 2010 Jul;160(1):49-57.e1.

246. https://www.cdc.gov/nchs/nhis/tobacco/tobacco_glossary.htm.

247. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: Psychometric Indicators to Detect Insomnia Cases and Evaluate Treatment Response. Sleep. 2011 May;34(5):601–8.

248. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018 Sep 1;39(33):3021–104.

249. Expert Panel On Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2001 May 16;285(19):2486–97.

250. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2014 Jan 1;37(Supplement_1):S81–90.

251. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009 Oct 20;120(16):1640–5.

252. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study. Circulation. 2008 Feb 12;117(6):743–53.

253. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, Hageman S, Pennells L, Ojeda F, Kaptoge S, Kuulasmaa K, et al. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. European Heart Journal. 2021 Jul 1;42(25):2439–54.

254. Yadlowsky S, Hayward RA, Sussman JB, McClelland RL, Min YI, Basu S. Clinical Implications of Revised Pooled Cohort Equations for Estimating Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. Ann Intern Med. 2018 Jul 3;169(1):20.

255. Wang WM, Wu C, Gao YM, Li F, Yu XL, Jin HZ. Neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and other hematological parameters in psoriasis patients. BMC Immunol. 2021 Dec;22(1):64.

256. Yorulmaz A, Hayran Y, Akpinar U, Yalcin B. Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Predicts Increased Severity in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Current Health Sciences Journal. 2020 Dec 30;(4):352–7.

257. Kvist-Hansen A, Kaiser H, Krakauer M, Gørtz PM, Wang X, Becker C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and the systemic immune-inflammation index as potential biomarkers of effective treatment and subclinical atherosclerotic cardiovascular disease in patients with psoriasis. Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2023 May [cited 2024 Apr 27];37(5). Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.18860

258. Berna-Rico E, Abbad-Jaime De Aragon C, Ballester-Martinez A, Perez-Bootello J, Solis J, Fernandez-Friera L, et al. Monocyte-to-high-density lipoprotein ratio is associated with systemic inflammation, insulin resistance and coronary subclinical atherosclerosis in psoriasis: results from 2 observational cohorts. Journal of Investigative Dermatology. 2024 Mar;S0022202X2400174X.

259. Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M, et al. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. Experimental Dermatology. 2001 Feb;10(1):11–8.

260. Leshem YA, Hajar T, Hanifin JM, Simpson EL. What the Eczema Area and Severity Index score tells us about the severity of atopic dermatitis: an interpretability study. Br J Dermatol. 2015 May;172(5):1353–7.

261. Boguniewicz M, Alexis AF, Beck LA, Block J, Eichenfield LF, Fonacier L, et al. Expert Perspectives on Management of Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: A Multidisciplinary Consensus Addressing Current and Emerging Therapies. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2017 Nov;5(6):1519–31.

262. Kunz B, Oranje AP, Labrèze L, Stalder JF, Ring J, Taïeb A. Clinical Validation and Guidelines for the SCORAD Index: Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Dermatology. 1997;195(1):10–9.

263. Chopra R, Silverberg JI. Assessing the severity of atopic dermatitis in clinical trials and practice. Clinics in Dermatology. 2018 Sep;36(5):606–15.

264. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large

international study. Arthritis & Rheumatism. 2006 Aug;54(8):2665–73.

265. Ashcroft, Li Wan Po, Williams, Griffiths. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality: MEASURES OF SEVERITY IN PSORIASIS. British Journal of Dermatology. 1999 Aug;141(2):185–91.

266. Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, Wong EB, Rupani RN, Kivelevitch D, et al. Joint AAD–NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. Journal of the American Academy of Dermatology. 2021 Feb;84(2):432–70.

267. Lundberg M, Eriksson A, Tran B, Assarsson E, Fredriksson S. Homogeneous antibody-based proximity extension assays provide sensitive and specific detection of low-abundant proteins in human blood. Nucleic Acids Research. 2011 Aug;39(15):e102–e102.

268. Assarsson E, Lundberg M, Holmquist G, Björkesten J, Bucht Thorsen S, Ekman D, et al. Homogenous 96-Plex PEA Immunoassay Exhibiting High Sensitivity, Specificity, and Excellent Scalability. Hoheisel JD, editor. PLoS ONE. 2014 Apr 22;9(4):e95192.

269. Lind L, Ärnlöv J, Lindahl B, Siegbahn A, Sundström J, Ingelsson E. Use of a proximity extension assay proteomics chip to discover new biomarkers for human atherosclerosis. Atherosclerosis. 2015 Sep;242(1):205–10.

270. José M. Doménech Massons, J.Blas Navarro Pastor. Multiple linear regression with categorical and quantitative predictors. Barcelona: Graunt 21; 2023.

271. Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, Mukherjee S, Ebert BL, Gillette MA, et al. Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. Proc Natl Acad Sci USA. 2005 Oct 25;102(43):15545–50.

272. Kaneva AM, Potolitsyna NN, Bojko ER, Odland JØ. The Apolipoprotein B/Apolipoprotein A-I Ratio as a Potential Marker of Plasma Atherogenicity. Disease Markers. 2015;2015:1–7.

273. Jiang M, Yang J, Zou H, Li M, Sun W, Kong X. Monocyte-to-high-density lipoprotein-cholesterol ratio (MHR) and the risk of all-cause and cardiovascular mortality: a nationwide cohort study in the United States. Lipids Health Dis. 2022 Dec;21(1):30.

274. Molnár S, Kerényi L, Ritter MA, Magyar MT, Ida Y, Szöllősi Z, et al. Correlations between the atherosclerotic changes of femoral, carotid and coronary arteries. Journal of the Neurological Sciences. 2009 Dec;287(1–2):241–5.

275. Moreyra E, Moreyra C, Tibaldi MA, Crespo F, Arias V, Lepori AJ, et al. Concordance and prevalence of subclinical atherosclerosis in different vascular territories. Vascular. 2020 Jun;28(3):285–94.

276. Lopes NH, Paulitsch FDS, Gois AF, Pereira AC, Stolf NA, Dallan LO, et al. Impact of number of vessels disease on outcome of patients with stable coronary artery disease: 5-year follow-up of the Medical, Angioplasty, and bypass Surgery Study (MASS). European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2008 Mar;33(3):349–54.

277. Lawrie GM, Morris GC, Calhoon JH, Safi H, Zamora JL, Beltengady M, et al. Clinical results of coronary bypass in 500 patients at least 10 years after operation. Circulation. 1982 Aug;66(2 Pt 2):I1-5.

278. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, De Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. N Engl J Med. 2011 Jan 20;364(3):226–35.

279. Motoyama S, Kondo T, Sarai M, Sugiura A, Harigaya H, Sato T, et al. Multislice Computed Tomographic Characteristics of Coronary Lesions in Acute Coronary Syndromes. Journal of the American College of Cardiology. 2007 Jul;50(4):319–26.

280. Lerman JB, Joshi AA, Chaturvedi A, Aberra TM, Dey AK, Rodante JA, et al. Coronary Plaque Characterization in Psoriasis Reveals High-Risk Features That Improve After Treatment in a Prospective Observational Study. Circulation. 2017 Jul 18;136(3):263–76.

281. Choi H, Uceda DE, Dey AK, Abdelrahman KM, Aksentijevich M, Rodante JA, et al. Treatment of Psoriasis With Biologic Therapy Is Associated With Improvement of Coronary Artery Plaque Lipid-Rich Necrotic Core: Results From a Prospective, Observational Study. Circ: Cardiovascular Imaging. 2020 Sep;13(9):e011199.

282. Aboonabi A, Meyer RR, Singh I. The association between metabolic syndrome components and the development of atherosclerosis. J Hum Hypertens. 2019 Dec;33(12):844–55.

283. Chasens ER, Imes CC, Kariuki JK, Luyster FS, Morris JL, DiNardo MM, et al. Sleep and Metabolic Syndrome. Nursing Clinics of North America. 2021 Jun;56(2):203–17.

284. Sun K, Liu J, Ning G. Active Smoking and Risk of Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis of Prospective Studies. Barengo NC, editor. PLoS ONE. 2012 Oct 17;7(10):e47791.

285. Edwardson CL, Gorely T, Davies MJ, Gray LJ, Khunti K, Wilmot EG, et al.

Association of Sedentary Behaviour with Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. O'Connor KA, editor. PLoS ONE. 2012 Apr 13;7(4):e34916.

286. McLaughlin T, Liu LF, Lamendola C, Shen L, Morton J, Rivas H, et al. T-Cell Profile in Adipose Tissue Is Associated With Insulin Resistance and Systemic Inflammation in Humans. ATVB. 2014 Dec;34(12):2637–43.

287. Kang K, Reilly SM, Karabacak V, Gangl MR, Fitzgerald K, Hatano B, et al. Adipocyte-Derived Th2 Cytokines and Myeloid PPARδ Regulate Macrophage Polarization and Insulin Sensitivity. Cell Metabolism. 2008 Jun;7(6):485–95.

288. Winer S, Chan Y, Paltser G, Truong D, Tsui H, Bahrami J, et al. Normalization of obesity-associated insulin resistance through immunotherapy. Nat Med. 2009 Aug;15(8):921–9.

289. McGillicuddy FC, Chiquoine EH, Hinkle CC, Kim RJ, Shah R, Roche HM, et al. Interferon γ Attenuates Insulin Signaling, Lipid Storage, and Differentiation in Human Adipocytes via Activation of the JAK/STAT Pathway. Journal of Biological Chemistry. 2009 Nov;284(46):31936–44.

290. Li H, Meng Y, He S, Tan X, Zhang Y, Zhang X, et al. Macrophages, Chronic Inflammation, and Insulin Resistance. Cells. 2022 Sep 26;11(19):3001.

291. Orliaguet L, Dalmas E, Drareni K, Venteclef N, Alzaid F. Mechanisms of Macrophage Polarization in Insulin Signaling and Sensitivity. Front Endocrinol. 2020 Feb 19;11:62.

292. Fujisaka S. The role of adipose tissue M1/M2 macrophages in type 2 diabetes mellitus. Diabetol Int. 2021 Jan;12(1):74–9.

293. Schmidt V, Hogan AE, Fallon PG, Schwartz C. Obesity-Mediated Immune Modulation: One Step Forward, (Th)2 Steps Back. Front Immunol. 2022 Jun 30;13:932893.

294. Lu MC, Fang WC, Li WC, Yeh WC, Shieh YH, Chen JY. The Association between Insulin Resistance and Cardiovascular Disease Risk: A Community-Based Cross-Sectional Study among Taiwanese People Aged over 50 Years. IJERPH. 2020 Oct 1;17(19):7195.

295. Quesada O, Claggett B, Rodriguez F, Cai J, Moncrieft AE, Garcia K, et al. Associations of Insulin Resistance With Systolic and Diastolic Blood Pressure: A Study From the HCHS/SOL. Hypertension. 2021 Sep;78(3):716–25.

296. Laws A, Reaven GM. Evidence for an independent relationship between insulin resistance and fasting plasma HDL-cholesterol, triglyceride and insulin concentrations.

Journal of Internal Medicine. 1992 Jan;231(1):25–30.

297. Richer V, Roubille C, Fleming P, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, et al. Psoriasis and Smoking: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis With Qualitative Analysis of Effect of Smoking on Psoriasis Severity. J Cutan Med Surg. 2016 May;20(3):221–7.

298. Zhou H, Wu R, Kong Y, Zhao M, Su Y. Impact of smoking on psoriasis risk and treatment efficacy: a meta-analysis. J Int Med Res. 2020 Oct;48(10):030006052096402.

299. Kim SR, Choi YG, Jo SJ. Effect of smoking cessation on psoriasis vulgaris, palmoplantar pustulosis and generalized pustular psoriasis. British Journal of Dermatology. 2024 Mar 27;ljae130.

300. Wang Z, Zhang M. Smoking and the risk of atopic dermatitis: A two-sample mendelian randomization study. Medicine. 2023 Nov 10;102(45):e36050.

301. Dai X, Gakidou E, Lopez AD. Evolution of the global smoking epidemic over the past half century: strengthening the evidence base for policy action. Tob Control. 2022 Mar;31(2):129–37.

302. Nieto-González IL, Rodríguez-Donate MC, Guirao-Pérez G. Tobacco consumption in Spain: Individual risk profiles. Tob Induc Dis. 2023 Dec 12;21(December):1–12.

303. Bawany F, Northcott CA, Beck LA, Pigeon WR. Sleep Disturbances and Atopic Dermatitis: Relationships, Methods for Assessment, and Therapies. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2021 Apr;9(4):1488–500.

304. Chang YS, Chou YT, Lee JH, Lee PL, Dai YS, Sun C, et al. Atopic Dermatitis, Melatonin, and Sleep Disturbance. Pediatrics. 2014 Aug 1;134(2):e397–405.

305. Dahl RE. Sleep Disturbances in Children With Atopic Dermatitis. Arch Pediatr Adolesc Med. 1995 Aug 1;149(8):856.

306. Treister AD, Stefek H, Grimaldi D, Rupani N, Zee P, Yob J, et al. Sleep and Limb Movement Characteristics of Children With Atopic Dermatitis Coincidentally Undergoing Clinical Polysomnography. Journal of Clinical Sleep Medicine. 2019 Aug 15;15(08):1107–13.

307. Reuveni H, Chapnick G, Tal A, Tarasiuk A. Sleep Fragmentation in Children With Atopic Dermatitis. Arch Pediatr Adolesc Med [Internet]. 1999 Mar 1 [cited 2024 Jun 15];153(3). Available from: http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpedi.153.3.249

308. Fishbein AB, Mueller K, Kruse L, Boor P, Sheldon S, Zee P, et al. Sleep

disturbance in children with moderate/severe atopic dermatitis: A case-control study. Journal of the American Academy of Dermatology. 2018 Feb;78(2):336–41.

309. Sánchez-Pérez J, Daudén-Tello E, Mora AM, Lara Surinyac N. Impacto de la calidad de vida relacionada con la salud en población pediátrica y adulta española con dermatitis atópica. Estudio PSEDA. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2013 Jan;104(1):44–52.

310. Bender BG, Leung SB, Leung DYM. Actigraphy assessment of sleep disturbance in patients with atopic dermatitis: An objective life quality measure. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2003 Mar;111(3):598–602.

311. Geiger SS, Fagundes CT, Siegel RM. Chrono-immunology: progress and challenges in understanding links between the circadian and immune systems. Immunology. 2015 Nov;146(3):349–58.

312. Krueger JM, Obál F, Fang J, Kubota T, Taishi P. The Role of Cytokines in Physiological Sleep Regulation. Annals of the New York Academy of Sciences. 2001 Mar;933(1):211–21.

313. Schwarz W, Birau N, Hornstein OP, Heubeck B, Schönberger A, Meyer C, et al. Alterations of melatonin secretion in atopic eczema. Acta Derm Venereol. 1988;68(3):224–9.

314. Wang Q, Xi B, Liu M, Zhang Y, Fu M. Short sleep duration is associated with hypertension risk among adults: a systematic review and meta-analysis. Hypertens Res. 2012 Oct;35(10):1012–8.

315. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and Quality of Sleep and Incidence of Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2010 Feb 1;33(2):414–20.

316. Domínguez F, Fuster V, Fernández-Alvira JM, Fernández-Friera L, López-Melgar B, Blanco-Rojo R, et al. Association of Sleep Duration and Quality With Subclinical Atherosclerosis. Journal of the American College of Cardiology. 2019 Jan;73(2):134–44.

317. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. European Heart Journal. 2011 Jun;32(12):1484–92.

318. Zhang K, Huang S, Feng D, Lang X, Wang Q, Liu Y. Sedentary Behavioral Studies of Young and Middle-Aged Adults with Hypertension in the Framework of Behavioral Epidemiology: A Scoping Review. IJERPH. 2022 Dec 14;19(24):16796.

319. Proper KI, Singh AS, Van Mechelen W, Chinapaw MJM. Sedentary Behaviors

and Health Outcomes Among Adults. American Journal of Preventive Medicine. 2011 Feb;40(2):174–82.

320. Lear SA, Hu W, Rangarajan S, Gasevic D, Leong D, Iqbal R, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. The Lancet. 2017 Dec;390(10113):2643–54.

321. Williams JR, Burr ML, Williams HC. Factors influencing atopic dermatitis-a questionnaire survey of schoolchildren's perceptions. Br J Dermatol. 2004 Jun;150(6):1154–61.

322. Tay YK, Kong KH, Khoo L, Goh CL, Giam YC. The prevalence and descriptive epidemiology of atopic dermatitis in Singapore school children: EPIDEMIOLOGY OF ATOPIC DERMATITIS IN SINGAPORE SCHOOL CHILDREN. British Journal of Dermatology. 2002 Jan;146(1):101–6.

323. Kim A, Silverberg JI. A systematic review of vigorous physical activity in eczema. British Journal of Dermatology. 2016 Mar 1;174(3):660–2.

324. Zhang J, Loman L, Oldhoff M, Schuttelaar MLA. Association between moderate to severe atopic dermatitis and lifestyle factors in the Dutch general population. Clinical and Experimental Dermatology. 2022 Aug 1;47(8):1523–35.

325. Gonzalez-Cantero A, Reddy AS, Dey AK, Gonzalez-Cantero J, Munger E, Rodante J, et al. Underperformance of clinical risk scores in identifying imaging-based high cardiovascular risk in psoriasis: results from two observational cohorts. European Journal of Preventive Cardiology. 2022 Mar 30;29(4):591–8.

326. Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, Krishnamoorthy P, Shin DB, Troxel AB, et al. Attributable Risk Estimate of Severe Psoriasis on Major Cardiovascular Events. The American Journal of Medicine. 2011 Aug;124(8):775.e1-775.e6.

327. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EUROGUIDERM) on atopic eczema – part II : non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. Acad Dermatol Venereol. 2022 Nov;36(11):1904–26.

328. Oflaz H, Turkmen A, Kazancioglu R, Kayacan SM, Bunyak B, Genchallac H, et al. The effect of calcineurin inhibitors on endothelial function in renal transplant recipients. Clinical Transplantation. 2003 Jun;17(3):212–6.

329. Kockx M, Jessup W, Kritharides L. Cyclosporin A and atherosclerosis — Cellular pathways in atherogenesis. Pharmacology & Therapeutics. 2010 Oct;128(1):106–18.

330. Su K zhen, Li Y run, Zhang D, Yuan J hua, Zhang C shun, Liu Y, et al. Relation of Circulating Resistin to Insulin Resistance in Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Physiol. 2019 Nov 19;10:1399.

331. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin Is an Inflammatory Marker of Atherosclerosis in Humans. Circulation. 2005 Feb 22;111(7):932–9.

332. Menzaghi C, Bacci S, Salvemini L, Mendonca C, Palladino G, Fontana A, et al. Serum Resistin, Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Patients with Type 2 Diabetes. Dotta F, editor. PLoS ONE. 2013 Jun 3;8(6):e64729.

333. Nastałek M, Wojas-Pelc A, Undas A. Plasma fibrin clot properties in atopic dermatitis: links between thrombosis and atopy. J Thromb Thrombolysis. 2010 Aug;30(2):121–6.

334. Filuta AL, Amezcua P, Ruff BP, Biagini JM, Kroner J, He H, et al. The key roles of thrombin and fibrinogen in human infant and mice atopic dermatitis models. Allergy. 2024 Jan;79(1):239–42.

335. Khoukaz HB, Ji Y, Braet DJ, Vadali M, Abdelhamid AA, Emal CD, et al. Drug Targeting of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Inhibits Metabolic Dysfunction and Atherosclerosis in a Murine Model of Metabolic Syndrome. ATVB. 2020 Jun;40(6):1479–90.

336. Paananen K, Kovanen PT. Proteolysis and fusion of low density lipoprotein particles independently strengthen their binding to exocytosed mast cell granules. J Biol Chem. 1994 Jan 21;269(3):2023–31.

337. Usami Y, Kobayashi Y, Kameda T, Miyazaki A, Matsuda K, Sugano M, et al. Identification of sites in apolipoprotein A-I susceptible to chymase and carboxypeptidase A digestion. Bioscience Reports. 2013 Feb 1;33(1):e00005.

338. Uyanik MS, Pamuk GE, Pamuk ON, Tuncel SA. Tissue factor pathway inhibitor and thrombin-activatable carboxypeptidase B for prediction of early atherosclerosis in gouty arthritis. Thrombosis Research. 2014 Aug;134(2):526–30.

339. Dieden A, Malan L, Mels CMC, Lammertyn L, Wentzel A, Nilsson PM, et al. Exploring biomarkers associated with deteriorating vascular health using a targeted proteomics chip: The SABPA study. Medicine. 2021 May 21;100(20):e25936.

340. Cai Y, Winn ME, Zehmer JK, Gillette WK, Lubkowski JT, Pilon AL, et al. Preclinical evaluation of human secretoglobin 3A2 in mouse models of lung development and fibrosis. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.

2014 Jan 1;306(1):L10–22.

341. Inoue K, Wang X, Saito J, Tanino Y, Ishida T, Iwaki D, et al. Plasma UGRP1 Levels Associate with Promoter G-112A Polymorphism and the Severity of Asthma. Allergology International. 2008;57(1):57–64.

342. Lu X, Wang N, Long XB, You XJ, Cui YH, Liu Z. The cytokine-driven regulation of secretoglobins in normal human upper airway and their expression, particularly that of uteroglobin-related protein 1, in chronic rhinosinusitis. Respir Res. 2011 Dec;12(1):28.

343. Dakhel A, Memon AA, Zarrouk M, Ågren-Witteschus S, Sundquist J, Sundquist K, et al. Novel cardiovascular biomarkers associated with peripheral arterial disease in men screened for abdominal aortic aneurysm. Vasa. 2022 May;51(3):167–73.

344. Reilly CS, Borges ÁH, Baker JV, Safo SE, Sharma S, Polizzotto MN, et al. Investigation of Causal Effects of Protein Biomarkers on Cardiovascular Disease in Persons With HIV. The Journal of Infectious Diseases. 2023 Apr 18;227(8):951–60.

345. Hillgruber C, Steingräber AK, Pöppelmann B, Denis CV, Ware J, Vestweber D, et al. Blocking Von Willebrand Factor for Treatment of Cutaneous Inflammation. Journal of Investigative Dermatology. 2014 Jan;134(1):77–86.

346. Kozlov S, Okhota S, Avtaeva Y, Melnikov I, Matroze E, Gabbasov Z. Von Willebrand factor in diagnostics and treatment of cardiovascular disease: Recent advances and prospects. Front Cardiovasc Med. 2022 Dec 2;9:1038030.

347. Drakeford C, O'Donnell JS. Targeting von Willebrand Factor–Mediated Inflammation. ATVB. 2017 Sep;37(9):1590–1.

348. Frostegård J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. Atherosclerosis. 1999 Jul;145(1):33–43.

349. Gupta S, Pablo AM, Jiang XC, Wang N, Tall AR, Schindler C. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice. J Clin Invest. 1997 Jun 1;99(11):2752–61.

350. Whitman SC, Ravisankar P, Elam H, Daugherty A. Exogenous Interferon-γ Enhances Atherosclerosis in Apolipoprotein E−/− Mice. The American Journal of Pathology. 2000 Dec;157(6):1819–24.

351. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby P. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb. 1991 Sep;11(5):1223–30.

352. Orecchioni M, Ghosheh Y, Pramod AB, Ley K. Macrophage Polarization: Different Gene Signatures in M1(LPS+) vs. Classically and M2(LPS–) vs. Alternatively Activated Macrophages. Front Immunol. 2019 May 24;10:1084.

353. Zhang B, Roesner LM, Traidl S, Koeken VACM, Xu C, Werfel T, et al. Single-cell profiles reveal distinctive immune response in atopic dermatitis in contrast to psoriasis. Allergy. 2023 Feb;78(2):439–53.

354. Savinko T, Matikainen S, Saarialho-Kere U, Lehto M, Wang G, Lehtimäki S, et al. IL-33 and ST2 in Atopic Dermatitis: Expression Profiles and Modulation by Triggering Factors. Journal of Investigative Dermatology. 2012 May;132(5):1392–400.

355. Aimo A, Januzzi JL, Bayes-Genis A, Vergaro G, Sciarrone P, Passino C, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2019 Oct;74(17):2193–203.

356. Zhang J, Chen Z, Ma M, He Y. Soluble ST2 in coronary artery disease: Clinical biomarkers and treatment guidance. Front Cardiovasc Med. 2022 Sep 26;9:924461.

357. Möbus L, Rodriguez E, Harder I, Stölzl D, Boraczynski N, Gerdes S, et al. Atopic dermatitis displays stable and dynamic skin transcriptome signatures. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2021 Jan;147(1):213–23.

358. Laan MP, Koning H, Baert MRM, Oranje AP, Buurman WA, Savelkoul HFJ, et al. Levels of soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble E-selectin, tumor necrosis factor-α, and soluble tumor necrosis factor receptor p55 and p75 in atopic children. Allergy. 1998 Jan;53(1):51–8.

359. Hirai S, Kageshita T, Kimura T, Tsujisaki M, Okajima K, Imai K, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and soluble E-selectin levels in patients with atopic dermatitis. British Journal of Dermatology. 1996 Apr;134(4):657–61.

360. Yamashita N, Kaneko S, Kouro O, Furue M, Yamamoto S, Sakane T. Soluble E-selectin as a marker of disease activity in atopic dermatitis☆, ☆☆, ★, ★★. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1997 Mar;99(3):410–4.

361. Farag AGA, Al-Sharaky DR, Allam Ms SS, Khaled HC. Role of Galectin-9 in Atopic Dermatitis — Is It Mediated Through E Selectin? A Clinical and Immunohistochemical Study. CCID. 2020 Jan;Volume 13:11–9.

362. Kromann B, Olsson A, Zhang YM, Løvendorf MB, Skov L, Dyring-Andersen B. Proteins in the Skin and Blood in Patients with Psoriasis: A Systematic Review of Proteomic Studies. Dermatology. 2024;240(2):317–28.

363. Elgharib I, Khashaba SA, Elsaid HH, Sharaf MM. Serum elafin as a potential

inflammatory marker in psoriasis. Int J Dermatology. 2019 Feb;58(2):205–9.

364. Holmannova D, Borsky P, Borska L, Andrys C, Hamakova K, Rehacek V, et al. Metabolic Syndrome, Clusterin and Elafin in Patients with Psoriasis Vulgaris. IJMS. 2020 Aug 5;21(16):5617.

365. Wang X, Kaiser H, Kvist-Hansen A, McCauley BD, Skov L, Hansen PR, et al. IL-17 Pathway Members as Potential Biomarkers of Effective Systemic Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis. IJMS. 2022 Jan 5;23(1):555.

366. Alam SR, Newby DE, Henriksen PA. Role of the endogenous elastase inhibitor, elafin, in cardiovascular injury. Biochemical Pharmacology. 2012 Mar;83(6):695–704.

367. Riise R, Odqvist L, Mattsson J, Monkley S, Abdillahi SM, Tyrchan C, et al. Bleomycin hydrolase regulates the release of chemokines important for inflammation and wound healing by keratinocytes. Sci Rep. 2019 Dec 31;9(1):20407.

368. Garcia E, Camps-Renom P, Puig N, Fernández-Leon A, Aguilera-Simón A, Benitez-Amaro A, et al. Soluble low-density lipoprotein receptor-related protein 1 as a surrogate marker of carotid plaque inflammation assessed by 18F-FDG PET in patients with a recent ischemic stroke. J Transl Med. 2023 Feb 19;21(1):131.

369. Alabi A, Xia XD, Gu HM, Wang F, Deng SJ, Yang N, et al. Membrane type 1 matrix metalloproteinase promotes LDL receptor shedding and accelerates the development of atherosclerosis. Nat Commun. 2021 Mar 25;12(1):1889.

370. Soeki T, Tamura Y, Shinohara H, Sakabe K, Onose Y, Fukuda N. Elevated Concentration of Soluble Vascular Endothelial Cadherin Is Associated With Coronary Atherosclerosis. Circ J. 2004;68(1):1–5.

371. Jensen CH, Johnsen RH, Eskildsen T, Baun C, Ellman DG, Fang S, et al. Pericardial delta like non-canonical NOTCH ligand 1 (Dlk1) augments fibrosis in the heart through epithelial to mesenchymal transition. Clinical & Translational Med. 2024 Feb;14(2):e1565.

372. Schober A, Nazari-Jahantigh M, Wei Y, Bidzhekov K, Gremse F, Grommes J, et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1. Nat Med. 2014 Apr;20(4):368–76.

373. Steins MB, Padró T, Li CX, Mesters RM, Ostermann H, Hammel D, et al. Overexpression of tissue-type plasminogen activator in atherosclerotic human coronary arteries. Atherosclerosis. 1999 Jul;145(1):173–80.

374. Salomaa V, Stinson Jd V, Kark JD, Folsom AR, Davis CE, Wu KK. Association

of Fibrinolytic Parameters With Early Atherosclerosis: The ARIC Study. Circulation. 1995 Jan 15;91(2):284–90.

375. Boskey AL, Chiang P, Fermanis A, Brown J, Taleb H, David V, et al. MEPE's Diverse Effects on Mineralization. Calcif Tissue Int. 2010 Jan;86(1):42–6.

376. Girerd N, Levy D, Duarte K, Ferreira JP, Ballantyne C, Collier T, et al. Protein Biomarkers of New-Onset Heart Failure: Insights From the Heart Omics and Ageing Cohort, the Atherosclerosis Risk in Communities Study, and the Framingham Heart Study. Circ: Heart Failure [Internet]. 2023 May [cited 2024 Jun 22];16(5). Available from: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.009694

377. Bom MJ, Levin E, Driessen RS, Danad I, Van Kuijk CC, Van Rossum AC, et al. Predictive value of targeted proteomics for coronary plaque morphology in patients with suspected coronary artery disease. EBioMedicine. 2019 Jan;39:109–17.

378. Huang L, Yang Y, Yang F, Liu S, Zhu Z, Lei Z, et al. Functions of EpCAM in physiological processes and diseases (Review). Int J Mol Med [Internet]. 2018 Jul 11 [cited 2024 Jun 22]; Available from: http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2018.3764

379. Ríos-Navarro C, Gavara J, Núñez J, Revuelta-López E, Monmeneu JV, López-Lereu MP, et al. EpCAM y obstrucción microvascular en pacientes con un IAMCEST: estudio con resonancia magnética cardiaca. Revista Española de Cardiología. 2022 May;75(5):384–91.

380. Chemaly M, McAllister R, Peace A, Bjourson AJ, Watterson S, Parton A, et al. TACE/ADAM17 substrates associate with ACS (Ep-CAM, HB-EGF) and follow-up MACE (TNFR1 and TNFR2). Atherosclerosis Plus. 2022 Dec;50:40–9.

381. Furuhashi M. Fatty Acid-Binding Protein 4 in Cardiovascular and Metabolic Diseases. J Atheroscler Thromb. 2019 Mar 1;26(3):216–32.

382. Tsoref O, Tyomkin D, Amit U, Landa N, Cohen-Rosenboim O, Kain D, et al. E-selectin-targeted copolymer reduces atherosclerotic lesions, adverse cardiac remodeling, and dysfunction. Journal of Controlled Release. 2018 Oct;288:136–47.

383. Roldán V, Marín F, Lip G, Blann A. Soluble E-selectin in cardiovascular disease and its risk factors: A review of the literature. Thromb Haemost. 2003;90(12):1007–20.

384. Shavadia JS, Granger CB, Alemayehu W, Westerhout CM, Povsic TJ, Brener SJ, et al. High-throughput targeted proteomics discovery approach and spontaneous reperfusion in ST-segment elevation myocardial infarction. American Heart Journal. 2020 Feb;220:137–44.

385. Sweatt AJ, Miyagawa K, Rhodes CJ, Taylor S, Del Rosario PA, Hsi A, et al. Severe Pulmonary Arterial Hypertension Is Characterized by Increased Neutrophil Elastase and Relative Elafin Deficiency. Chest. 2021 Oct;160(4):1442–58.
386. Sumi Y, Inoue N, Azumi H, Seno T, Okuda M, Hirata K ichi, et al. Expression of tissue transglutaminase and elafin in human coronary artery. Atherosclerosis. 2002 Jan;160(1):31–9.
387. Alam SR, Lewis SC, Zamvar V, Pessotto R, Dweck MR, Krishan A, et al. Perioperative elafin for ischaemia-reperfusion injury during coronary artery bypass graft surgery: a randomised-controlled trial. Heart. 2015 Oct 15;101(20):1639–45.
388. Bakhshi H, Michelhaugh SA, Bruce SA, Seliger SL, Qian X, Ambale Venkatesh B, et al. Association between proteomic biomarkers and myocardial fibrosis measured by MRI: the multi-ethnic study of atherosclerosis. eBioMedicine. 2023 Apr;90:104490.
389. Zimny J, Sikora M, Guranowski A, Jakubowski H. Protective Mechanisms against Homocysteine Toxicity. Journal of Biological Chemistry. 2006 Aug;281(32):22485–92.
390. Boughanem H, Yubero-Serrano EM, López-Miranda J, Tinahones FJ, Macias-Gonzalez M. Potential Role of Insulin Growth-Factor-Binding Protein 2 as Therapeutic Target for Obesity-Related Insulin Resistance. IJMS. 2021 Jan 24;22(3):1133.
391. Choy M, Huang Y, Peng Y, Liang W, He X, Chen C, et al. Association between epicardial adipose tissue and incident heart failure mediating by alteration of natriuretic peptide and myocardial strain. BMC Med. 2023 Mar 29;21(1):117.
392. Pettersson-Pablo P, Nilsson TK, Breimer LH, Hurtig-Wennlöf A. IGFBP-1 and IGFBP-2 are associated with a decreased pulse-wave velocity in young, healthy adults. BMC Cardiovasc Disord. 2021 Dec;21(1):131.
393. Hassfeld S, Eichhorn C, Stehr K, Naegele H, Geier C, Steeg M, et al. Insulin-like growth factor-binding proteins 2 and 3 are independent predictors of a poor prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. Heart. 2007 Mar 1;93(3):359–60.
394. Barutaut M, Fournier P, Peacock WF, Evaristi MF, Caubère C, Turkieh A, et al. Insulin-like Growth Factor Binding Protein 2 predicts mortality risk in heart failure. International Journal of Cardiology. 2020 Feb;300:245–51.
395. Ho JE, Lyass A, Courchesne P, Chen G, Liu C, Yin X, et al. Protein Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality in the Community. JAHA. 2018 Jul 17;7(14):e008108.
396. Gheibihayat SM, Cabezas R, Nikiforov NG, Jamialahmadi T, Johnston TP, Sahebkar A. CD47 in the Brain and Neurodegeneration: An Update on the Role in

Neuroinflammatory Pathways. Molecules. 2021 Jun 28;26(13):3943.

ANEXOS

ANEXO I: Informe favorable del protocolo del estudio por parte del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Ramón y Cajal

Hospital Universitario Ramón y Cajal

IR-yCIS

Conformidad de la Dirección del HURyC

La Dirección del Hospital Universitario Ramón y Cajal, visto el informe favorable emitido por el Comité de Ética de la Investigación que ha evaluado el estudio: **DA RCV 02 2021**

Título del Estudio:

Aterosclerosis subclínica en pacientes adultos con dermatitis atópica. prevalencia, etiopatogenia y utilidad de la ecografía arterial femoral y carotídea en su diagnóstico

Protocolo Versión 2 (21/04/2021) tras 3ª respuesta aclaraciones CEI CI-BIOB-070-01 rev2.

CEI/CEIm evaluador: **Hospital Universitario Ramón y Cajal.**

Investigador Principal en el Hospital Universitario Ramón y Cajal: **Dr. Álvaro González Cantero (Dermatología).**

Acepta la realización de dicho estudio en el centro, con estricta sujeción al protocolo aprobado y, cuando su ejecución implique algún ingreso o gasto específico, al contrato que se tendrá que formalizar al efecto a través de la entidad gestora: *Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Ramón y Cajal.*

Madrid a 22 de Abril de 2021

El director gerente

Hospital Universitario Ramón y Cajal

p.d.f. de 7/05/2018
Fdo. Dra Mª Angeles Gálvez Múgica

Anexo IX PNTs-CEIm
V3.0 de 09/12/2020

ANEXO II: Hoja de información al paciente y consentimiento informado

Hospital Universitario Ramón y Cajal

instituto ramón y cajal de investigación sanitaria irycis

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PERSONAL QUE INFORMA:.....

.....

NOMBRE Y APELLIDOS DEL DONANTE:

FECHA DE NACIMIENTO:

SERVICIO o CENTRO:

NHC o DNI: (puede pegarse una pegatina)

PROYECTO: ATEROSCLEROSIS SUBCLÍNICA EN PACIENTES ADULTOS CON DERMATITIS ATÓPICA. PREVALENCIA, ETIOPATOGENIA Y UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA ARTERIAL FEMORAL Y CAROTÍDEA EN SU DIAGNÓSTICO
INVESTIGADOR PRINCIPAL: Álvaro González Cantero
LUGAR DE REALIZACIÓN: Servicio de Dermatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid; Laboratorio de Inflamación y Enfermedades Cardiometabólicas, Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre, Bethesda, Estados Unidos; Laboratorio de Fisiopatología Vascular, Hospital Nacional de Parapléjicos, Toledo
FUENTE DE FINANCIACIÓN/PROMOTOR: Fondos propios de las instituciones participantes arriba referidas

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del estudio en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

¿Cuál es la colaboración que se le pide?

Es muy importante para la investigación biomédica poder contar con el máximo posible de muestras biológicas e información clínica, por lo que su colaboración es muy necesaria. **La investigación mejora el conocimiento, la prevención, el diagnóstico**, **pronóstico y / o tratamiento de las enfermedades**; en tal sentido, es beneficiosa para el conjunto de la sociedad. Otras personas han colaborado antes para que su atención hoy sea mejor.

El objetivo de este proyecto es estudiar un **grupo de pacientes con Dermatitis Atópica (DA) y otro grupo control sin DA**, para **determinar si los pacientes con DA presenta aterosclerosis subclínica con mayor frecuencia que la población general**, haciendo uso de **ecografía** arterial 2D femoral y carotídea. Además, analizar si esto depende de la presencia de **factores de riesgo cardiovascular** clásicos (como son la hipertensión, diabetes, colesterolemia o tabaquismo, entre otros) y se relaciona con **marcadores** de inflamación sistémica, de resistencia a la insulina y con nuevos marcadores proteicos identificados a través de un estudio proteómico en **sangre** y su posterior integración mediante herramientas bioinformáticas. Esto permitiría **mejorar los métodos de detección precoz del Riesgo Cardiovascular en pacientes con Dermatitis Atópica**.

Le solicitamos autorizar la realización de una **entrevista clínica**, una **exploración física** y un **examen ecográfico** de arterias carótidas y femorales, que puede llevar 1-1,5 horas. Para la realización de la ecografía se le aplicará un gel acuoso en algunas partes del cuello, del abdomen y de las ingles para eliminar bolsas de aire y tener un contacto perfecto entre el transductor y la piel. Esta técnica de imagen no implica ningún riesgo al no utilizarse radiación ionizante.

Además, le solicitamos autorizar **la extracción de una muestra de sangre** (20 ml), **y la recogida de los datos clínicos asociados**, para la realización del Proyecto de investigación arriba indicado.

La toma de muestras se hará **coincidir con otras extracciones** que se le realicen por motivo asistencial, sin que le suponga ninguna molestia adicional y sin interferir en el proceso asistencial que siempre será prioritario.

Dado el **carácter voluntario y libre de la colaboración** que se le solicita, su negación a participar no condiciona la calidad de su asistencia ni alterará la relación con su médico. Su participación en el estudio no supondrá **ningún cambio en su tratamiento**.

Beneficios de participar en el estudio

A corto plazo es posible que los resultados no beneficien directamente a algunos participantes, mientras que en otros casos permitan la detección precoz de lesiones ateroscleróticas que todavía no hayan causado síntomas o la evaluación del riesgo de padecer la enfermedad. Así pues, el beneficio que usted puede esperar de su participación es la **detección precoz de aterosclerosis en sus arterias lo que permitirá intensificar las medidas para que la enfermedad no progrese. Así mismo, tras la evaluación relacionada con el estudio recibirá un informe clínico con los resultados de sus exploraciones, un juicio clínico y una serie de recomendaciones terapéuticas y/o de evaluación por un especialista en el caso de que se encuentren indicadas.**

En caso de cierre del Biobanco, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras
El Responsable del Tratamiento de los datos es el Hospital Universitario Ramón y Cajal (Carretera de Colmenar Viejo, KM 9,100, 28034 Madrid), cuyo Delegado de Protección de Datos (DPD) es el "Comité PD de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid", con dirección en Plaza Carlos Trías Bertrán nº 7 (Edif. Sollube) Madrid 28020.

Inconvenientes de participar en el estudio

La realización de la ecografía arterial femoral y carotídea podría suponerle molestias en la zona de aplicación del transductor secundarias a la utilización del gel acuoso y a la necesidad de ejercer presión para la obtención de imágenes. Si bien la obtención de muestras se hará coincidir con otras extracciones llevadas a cabo por motivos asistenciales, supone la extracción de más sangre y, por tanto, la prolongación del procedimiento, hecho que podría acarrearle molestias adicionales. Por último, teniendo en cuenta la gran cantidad de datos recogidos, la necesidad de realización de varias encuestas, la extracción de muestras y la realización de un examen ecográfico, el tiempo de participación puede ser prolongado (de unos 90 minutos).

Garantías de utilización de las muestras y datos asociados durante la realización del proyecto

Todos los procedimientos del estudio se llevarán a cabo **según lo estipulado en la Ley** 14/2007 de Investigación biomédica y el RD 1716/2011. El proyecto ha sido aprobado por el comité de ética competente.

Desde un principio las **muestras y los datos clínicos asociados y obtenidos de la prueba de imagen serán almacenados en el Biobanco** del Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS, desde donde **se enviarán las muestras y datos necesarios para su análisis al Laboratorio de Inflamación y Enfermedades Cardiometabólicas, Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre, Bethesda, Estados Unidos y al Laboratorio de Fisiopatología Vascular, Hospital Nacional de Parapléjicos, Toledo**.

Solo se recogerán datos necesarios para el estudio y serán tratados conforme al **Reglamento General de Protección de Datos europeo** (Reglamento (UE) 2016/679) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de **Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales**. Las **muestras serán identificadas con un código**, de modo que sólo el Investigador Principal/Investigadores colaboradores, con acceso a sus datos identificativos podrán relacionarlas con usted, siendo responsables de garantizar la confidencialidad.

Una vez finalizado el proyecto, **si usted consiente, el excedente** de las muestras y sus datos asociados se incluirá en el régimen de uso de las muestras del **Biobanco o serán destruidos**. Los **resultados de este estudio podrán ser comunicados** en congresos y revistas de índole científica, siempre respetando la **confidencialidad** de los participantes.

Garantías de utilización de las muestras y datos incluidos en el Biobanco

El **BIOBANCO** del Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS es una plataforma de **apoyo técnico a la investigación biomédica**. Acoge en condiciones óptimas **colecciones de muestras biológicas** y datos clínicos asociados por un tiempo indefinido, de pacientes con diferentes enfermedades. Estas muestras y datos podrán ser cedidos a investigadores para su utilización en futuros **proyectos de investigación biomédica de forma gratuita**, aunque se podrán repercutir los costes de obtención, conservación y envío, **sin ánimo de lucro**.

Cumpliendo con la LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica y el RD 1716/2011, las muestras y los datos asociados a su enfermedad se utilizarán únicamente en **proyectos científica y éticamente aprobados**, incluyendo la **posibilidad de estudios genéticos**. Además, el Biobanco está adscrito a un **comité de ética y a un comité científico que evaluará cada una de las solicitudes de muestras** que reciba, siendo necesaria su aprobación para cederlas. Este comité de ética también evaluará el acceso a su Historia Clínica por personal cualificado, en caso de ser necesario para la obtención de datos imprescindibles para la realización de los proyectos para los que se soliciten sus muestras.

En todo momento, se cumplirán los principios del **Reglamento General de Protección de Datos europeo** (Reglamento (UE) 2016/679) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, **de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales**. Los datos asociados o que se asocien en un futuro a sus muestras serán almacenados en la base de datos del Biobanco con unos niveles altos de seguridad. Una vez finalizado el proyecto inicial, cuyo investigador principal/colaboradores sí conocen su identidad, a cualquier nuevo investigador se le entregarán las muestras codificadas junto con los datos clínicos asociados, sabiendo sólo el personal del Biobanco, con acceso autorizado a la base de datos, a quien corresponde el código. Se garantiza por tanto el mantenimiento de la **confidencialidad**.

Por motivos de salud, usted o su familia podrán hacer uso de las muestras, mientras estén disponibles.

Derechos de los participantes

Podrá ejercer el **derecho de supresión, oposición, portabilidad, limitación del tratamiento, acceso y rectificación de sus datos, así como, el derecho de solicitar la destrucción o anonimización de las muestras y/o los datos que aún no hayan sido utilizados**. Para ello deberá ponerse en contacto con nosotros en el teléfono 913369075 o en la dirección de correo electrónico: biobanco@salud.madrid.org.

Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho (www.agpd.es).

Más información

En caso de cierre del Biobanco, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras

El Responsable del Tratamiento de los datos es el Hospital Universitario Ramón y Cajal (Carretera de Colmenar Viejo, KM 9,100, 28034 Madrid), cuyo Delegado de Protección de Datos (DPD) es el "Comité PD de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid", con dirección en Plaza Carlos Trías Bertrán nº 7 (Edif. Sollube) Madrid 28020.

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, no tenga reparo en **preguntarnos**. En un futuro puede obtener más información sobre los proyectos de investigación en los que se ha utilizado su muestra en los datos de contacto arriba indicados o en la **página web** https://www.comunidad.madrid/hospital/ramonycajal/profesionales/biobanco-0

Si usted consiente, si se obtuviera **información derivada y validada de análisis genéticos que pudiera ser relevante para su salud o la de su familia**, nos pondríamos en contacto con usted y se le proporcionaría consejo genético. Será responsabilidad suya informar a sus familiares.

Los investigadores de este estudio no recibirán remuneración alguna.

El abajo firmante, declara que:

- **HE LEIDO Y ENTENDIDO LA HOJA DE INFORMACIÓN QUE ME HA SIDO ENTREGADA.** Estoy satisfecho con la información recibida y he tenido posibilidad de aclarar todas las dudas sobre el tema.
- **COMPRENDO QUE MI PARTICIPACIÓN ES VOLUNTARIA Y DESINTERESADA**. Renuncio a cualquier derecho de naturaleza económica, patrimonial o potestativa sobre los resultados o potenciales beneficios que puedan derivarse de manera directa o indirecta de las investigaciones que se lleven a cabo con mis muestras cedidas.
- **CONOZCO MI DERECHO A REVOCAR** dicho consentimiento total o para determinados fines en cualquier momento, sin necesidad de tener que explicar las causas. Incluye la posibilidad de destrucción o anonimización de la muestra, sin extender el efecto a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo.
- **CONCEDO MI CONSENTIMIENTO PARA:**

- Realizar la entrevista clínica, la exploración física y el examen ecográfico, así como ceder mis muestras para que puedan ser utilizadas junto con los datos clínicos y analíticos de mi enfermedad en el proyecto anteriormente indicado.

- Almacenar en el Biobanco por un tiempo indefinido los excedentes, que se generen una vez finalizado el proyecto, de las muestras así como los datos asociados y los resultados de las pruebas realizadas, para que puedan ser utilizados en investigación biomédica, tanto en proyectos nacionales como internacionales:

SI ☐ **NO** (destruir excedente) ☐

- Acceder a mi Historia Clínica solo en caso de ser necesario para la obtención de datos imprescindibles para la realización de los proyectos para los que se soliciten mis muestras y previa autorización del Comité de ética del Biobanco.

- Indique si tiene alguna restricción concreta para el uso de las muestras donadas:

NO ☐ **SI** ☐ **¿Cuál?**.....

Madrid, …… de ……..…… de……..

Fdo:…… **EL INTERESADO**	**Fdo:**……..….. **PERSONAL INFORMANTE**

- Si en un futuro requiriéramos más muestras de usted o datos para continuar el estudio, ¿aceptaría volver a ser contactado? SI ☐ NO ☐
- ¿Querría usted recibir información derivada de los datos del presente y futuros estudios que pudiera ser relevante para su salud o la de sus familiares? SI ☐ NO ☐ No obstante, cuando esta información, según criterio del médico responsable, sea necesaria para evitar un grave perjuicio para su salud o la de sus familiares biológicos, se informará a un familiar próximo o a un representante, previa consulta del comité asistencial si lo hubiera. En todo caso, la comunicación se limitará exclusivamente a los datos necesarios para estas finalidades.

Teléfono:…… Correo electrónico:……

Muchas gracias por su colaboración

En caso de cierre del Biobanco, la información sobre el destino de las muestras estará a su disposición en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras
El Responsable del Tratamiento de los datos es el Hospital Universitario Ramón y Cajal (Carretera de Colmenar Viejo, KM 9,100, 28034 Madrid), cuyo Delegado de Protección de Datos (DPD) es el "Comité PD de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid", con dirección en Plaza Carlos Trías Bertrán nº 7 (Edif. Sollube) Madrid 28020.

ANEXO III: Set protómico Olink Target 96 Cardiovascular III

OLINK TARGET 96 CVD III

Nombre en Inglés	Identificador UniProt	Nombre en Español
Aminopeptidase N (AP-N)	P15144	Aminopeptidasa N
Azurocidin (AZU1)	P20160	Azurocidina
Bleomycin hydrolase (BLM hydrolase)	Q13867	Hidrolasa de bleomicina
Cadherin-5 (CDH5)	P33151	Cadherina-5
Carboxypeptidase A1 (CPA1)	P15085	Carboxipeptidasa A1
Carboxypeptidase B (CPB1)	P15086	Carboxipeptidasa B
Caspase-3 (CASP-3)	P42574	Caspasa-3
Cathepsin D (CTSD)	P07339	Catepsina D
Cathepsin Z (CTSZ)	Q9UBR2	Catepsina Z
C-C motif chemokine 15 (CCL15)	Q16663	Quimiocina C-C motivo 15
C-C motif chemokine 16 (CCL16)	O15467	Quimiocina C-C motivo 16
C-C motif chemokine 24 (CCL24)	O00175	Quimiocina C-C motivo 24
CD166 antigen (ALCAM)	Q13740	Antígeno CD166
Chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1)	P36222	Proteína similar a quitinasa-3
Chitotriosidase-1 (CHIT1)	Q13231	Quitotriosidasa-1
Collagen alpha-1(I) chain (COL1A1)	P02452	Cadena alfa-1(I) de colágeno
Complement component C1q receptor (CD93)	Q9NPY3	Receptor del componente C1q del complemento
Contactin-1 (CNTN1)	Q12860	Contactina-1
C-X-C motif chemokine 16 (CXCL16)	Q9H2A7	Quimiocina C-X-C motivo 16
Cystatin-B (CSTB)	P04080	Cistatina-B
Elafin (PI3)	P19957	Elafina
Ephrin type-B receptor 4 (EPHB4)	P54760	Receptor tipo-B de efrina 4
Epidermal growth factor receptor (EGFR)	P00533	Receptor del factor de crecimiento epidérmico

Epithelial cell adhesion molecule (Ep-CAM)	P16422	Molécula de adhesión celular epitelial
E-selectin (SELE)	P16581	Selectina E
Fatty acid-binding protein, adipocyte (FABP4)	P15090	Proteína de unión a ácidos grasos, adipocito
Galectin-3 (Gal-3)	P17931	Galectina-3
Galectin-4 (Gal-4)	P56470	Galectina-4
Granulins (GRN)	P28799	Granulinas
Growth/differentiation factor 15 (GDF-15)	Q99988	Factor de crecimiento/diferenciación 15
Insulin-like growth factor-binding protein 1 (IGFBP-1)	P08833	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 1
Insulin-like growth factor-binding protein 2 (IGFBP-2)	P18065	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 2
Insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP-7)	Q16270	Proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 7
Integrin beta-2 (ITGB2)	P05107	Integrina beta-2
Intercellular adhesion molecule 2 (ICAM-2)	P13598	Molécula de adhesión intercelular 2
Interleukin-1 receptor type 1 (IL-1RT1)	P14778	Receptor tipo 1 de interleucina-1
Interleukin-1 receptor type 2 (IL-1RT2)	P27930	Receptor tipo 2 de interleucina-1
Interleukin-2 receptor subunit alpha (IL2-RA)	P01589	Subunidad alfa del receptor de interleucina-2
Interleukin-6 receptor subunit alpha (IL-6RA)	P08887	Subunidad alfa del receptor de interleucina-6
Interleukin-17 receptor A (IL-17RA)	Q96F46	Receptor A de interleucina-17
Interleukin-18-binding protein (IL-18BP)	O95998	Proteína de unión a interleucina-18
Junctional adhesion molecule A (JAM-A)	Q9Y624	Molécula de adhesión de unión

Kallikrein-6 (KLK6)	Q92876	Calicreína-6
Low-density lipoprotein receptor (LDL receptor)	P01130	Receptor de lipoproteínas de baja densidad
Lymphotoxin-beta receptor (LTBR)	P36941	Receptor de linfotoxina-beta
Matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE)	Q9NQ76	Fosfoglicoproteína extracelular de la matriz
Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2)	P08253	Metaloproteinasa de matriz-2
Matrix metalloproteinase-3 (MMP-3)	P08254	Metaloproteinasa de matriz-3
Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)	P14780	Metaloproteinasa de matriz-9
Metalloproteinase inhibitor 4 (TIMP4)	Q99727	Inhibidor de metaloproteinasa 4
Monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1)	P13500	Proteína quimiotáctica de monocitos 1
Myeloblastin (PRTN3)	P24158	Mieloblastina
Myeloperoxidase (MPO)	P05164	Mieloperoxidasa
Myoglobin (MB)	P02144	Mioglobina
Neurogenic locus notch homolog protein 3 (Notch 3)	Q9UM47	Homólogo proteico neurogénico notch 3
N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT-proBNP)	NA	Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral
Osteopontin (OPN)	P10451	Osteopontina
Osteoprotegerin (OPG)	O00300	Osteoprotegerina
Paraoxonase (PON3)	Q15166	Paraoxonasa
Peptidoglycan recognition protein 1 (PGLYRP1)	O75594	Proteína de reconocimiento de peptidoglicanos 1
Perlecan (PLC)	P98160	Perlecan
Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI)	P05121	Inhibidor del activador del plasminógeno 1
Platelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1)	P16284	Molécula de adhesión de células endoteliales de plaquetas

Platelet-derived growth factor subunit A (PDGF subunit A)	P04085	Subunidad A del factor de crecimiento derivado de plaquetas
Platelet glycoprotein VI (GP6)	Q9HCN6	Glicoproteína VI de plaquetas
Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)	Q8NBP7	Convertasa de proproteínas subtilisina/kexina tipo 9
Protein delta homolog 1 (DLK-1)	P80370	Homólogo proteico delta 1
P-selectin (SELP)	P16109	Selectina P
Pulmonary surfactant-associated protein D (PSP-D)	P35247	Proteína asociada al surfactante pulmonar D
Resistin (RETN)	Q9HD89	Resistina
Retinoic acid receptor responder protein 2 (RARRES2)	Q99969	Proteína de respuesta del receptor del ácido retinoico 2
Scavenger receptor cysteine-rich type 1 protein M130 (CD163)	Q86VB7	Receptor de tipo rico en cisteína de la escavadora M130
Secretoglobin family 3A member 2 (SCGB3A2)	Q96PL1	Miembro 2 de la familia 3A de secretoglobinas
Spondin-1 (SPON1)	Q9HCB6	Spondina-1
ST2 protein (ST2)	Q01638	Proteína ST2
Tartrate-resistant acid phosphatase type 5 (TR-AP)	P13686	Fosfatasa ácida resistente al tartrato tipo 5
Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)	P10646	Inhibidor de la vía del factor tisular
Tissue-type plasminogen activator (t-PA)	P00750	Activador del plasminógeno tipo tisular
Transferrin receptor protein 1 (TR)	P02786	Receptor de transferrina 1
Trefoil factor 3 (TFF3)	Q07654	Factor trefoil 3
Trem-like transcript 2 protein (TLT-2)	Q5T2D2	Proteína transcrita similar a trem 2
Tumor necrosis factor ligand superfamily member 13B (TNFSF13B)	Q9Y275	Miembro 13B de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral
Tumor necrosis factor receptor 1 (TNF-R1)	P19438	Receptor 1 del factor de necrosis tumoral

Tumor necrosis factor receptor 2 (TNF-R2)	P20333	Receptor 2 del factor de necrosis tumoral
Tumor necrosis factor receptor superfamily member 6 (FAS)	P25445	Miembro 6 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral
Tumor necrosis factor receptor superfamily member 10C (TNFRSF10C)	O14798	Miembro 10C de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral
Tumor necrosis factor receptor superfamily member 14 (TNFRSF14)	Q92956	Miembro 14 de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral
Tyrosine-protein kinase receptor UFO (AXL)	P30530	Receptor UFO de la tirosina-proteína quinasa
Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type substrate 1 (SHPS-1)	P78324	Sustrato 1 de la fosfatasa no receptora de la tirosina-proteína
Urokinase plasminogen activator surface receptor (U-PAR)	Q03405	Receptor de superficie del activador del plasminógeno tipo uroquinasa
Urokinase-type plasminogen activator (uPA)	P00749	Activador del plasminógeno tipo uroquinasa
von Willebrand factor (vWF)	P04275	Factor de von Willebrand

ANEXO IV: Resultados de las 92 proteínas evaluadas en el análisis proteómico

Resultados OLINK. Comparación Controles vs Dermatitis

Proteína	UniProt	Comparación	Log_2 FC	p-value
MEPE	Q9NQ76	Control - Dermatitis	-0.41	**0.007**
ST2	Q01638	Control - Dermatitis	-0.433	**0.009**
Ep-CAM	P16422	Control - Dermatitis	-0.694	**0.019**
KLK6	Q92876	Control - Dermatitis	-0.249	**0.026**
JAM-A	Q9Y624	Control - Dermatitis	-0.285	**0.027**
IL-1RT1	P14778	Control - Dermatitis	-0.207	**0.035**
FABP4	P15090	Control - Dermatitis	0.706	**0.037**
PDGF subunit A	P04085	Control - Dermatitis	-0.23	**0.041**
SELE	P16581	Control - Dermatitis	0.47	**0.045**
PLC	P98160	Control - Dermatitis	-0.14	0.052
EGFR	P00533	Control - Dermatitis	-0.154	0.07
TR	P02786	Control - Dermatitis	0.256	0.074
IL-17RA	Q96F46	Control - Dermatitis	-0.334	0.079
GP6	Q9HCN6	Control - Dermatitis	-0.412	0.082
PAI	P05121	Control - Dermatitis	-0.17	0.091
TNFRSF14	Q92956	Control - Dermatitis	-0.192	0.103
TLT-2	Q5T2D2	Control - Dermatitis	-0.21	0.114
AP-N	P15144	Control - Dermatitis	-0.14	0.115
IGFBP-1	P08833	Control - Dermatitis	-0.527	0.121
MMP-2	P08253	Control - Dermatitis	-0.182	0.127
vWF	P04275	Control - Dermatitis	-0.208	0.156
Notch 3	Q9UM47	Control - Dermatitis	-0.176	0.16
PON3	Q15166	Control - Dermatitis	-0.267	0.166
CNTN1	Q12860	Control - Dermatitis	-0.182	0.169
IGFBP-7	Q16270	Control - Dermatitis	-0.162	0.178
CASP-3	P42574	Control - Dermatitis	-0.308	0.178
uPA	P00749	Control - Dermatitis	-0.16	0.187
CSTB	P04080	Control - Dermatitis	0.249	0.214

Gal-3	P17931	Control - Dermatitis	0.153	0.224
SELP	P16109	Control - Dermatitis	-0.185	0.224
LDL receptor	P01130	Control - Dermatitis	0.219	0.238
CDH5	P33151	Control - Dermatitis	-0.135	0.24
MCP-1	P13500	Control - Dermatitis	0.182	0.242
IL-1RT2	P27930	Control - Dermatitis	-0.117	0.254
SCGB3A2	Q96PL1	Control - Dermatitis	-0.288	0.279
PECAM-1	P16284	Control - Dermatitis	-0.109	0.28
COL1A1	P02452	Control - Dermatitis	-0.147	0.286
CD163	Q86VB7	Control - Dermatitis	-0.158	0.339
CHIT1	Q13231	Control - Dermatitis	0.875	0.347
IL-6RA	P08887	Control - Dermatitis	0.117	0.356
t-PA	P00750	Control - Dermatitis	0.176	0.403
SPON1	Q9HCB6	Control - Dermatitis	-0.083	0.405
Gal-4	P56470	Control - Dermatitis	-0.132	0.413
CHI3L1	P36222	Control - Dermatitis	0.15	0.429
IL2-RA	P01589	Control - Dermatitis	0.135	0.439
AZU1	P20160	Control - Dermatitis	-0.195	0.461
RETN	Q9HD89	Control - Dermatitis	0.129	0.463
TFPI	P10646	Control - Dermatitis	-0.065	0.475
MPO	P05164	Control - Dermatitis	-0.1	0.476
PGLYRP1	O75594	Control - Dermatitis	0.123	0.477
BLM hydrolase	Q13867	Control - Dermatitis	0.134	0.483
CD93	Q9NPY3	Control - Dermatitis	-0.055	0.484
TNFSF13B	Q9Y275	Control - Dermatitis	-0.085	0.498
EPHB4	P54760	Control - Dermatitis	-0.055	0.51
CCL24	O00175	Control - Dermatitis	-0.201	0.516
PCSK9	Q8NBP7	Control - Dermatitis	0.075	0.53
MMP-3	P08254	Control - Dermatitis	0.168	0.566
SHPS-1	P78324	Control - Dermatitis	0.092	0.594
U-PAR	Q03405	Control - Dermatitis	0.073	0.608
CPA1	P15085	Control - Dermatitis	0.086	0.618
IGFBP-2	P18065	Control - Dermatitis	-0.104	0.619

CPB1	P15086	Control - Dermatitis	0.066	0.666
DLK-1	P80370	Control - Dermatitis	-0.103	0.667
PSP-D	P35247	Control - Dermatitis	0.099	0.672
GRN	P28799	Control - Dermatitis	0.042	0.689
PRTN3	P24158	Control - Dermatitis	0.107	0.691
OPG	O00300	Control - Dermatitis	0.037	0.708
TIMP4	Q99727	Control - Dermatitis	0.059	0.712
CTSZ	Q9UBR2	Control - Dermatitis	0.03	0.753
CTSD	P07339	Control - Dermatitis	0.036	0.768
MB	P02144	Control - Dermatitis	0.055	0.779
RARRES2	Q99969	Control - Dermatitis	0.018	0.799
TR-AP	P13686	Control - Dermatitis	-0.03	0.816
LTBR	P36941	Control - Dermatitis	-0.023	0.82
TFF3	Q07654	Control - Dermatitis	0.047	0.822
CCL15	Q16663	Control - Dermatitis	-0.033	0.835
TNFRSF10C	O14798	Control - Dermatitis	0.03	0.845
TNF-R2	P20333	Control - Dermatitis	0.022	0.857
TNF-R1	P19438	Control - Dermatitis	-0.016	0.871
ALCAM	Q13740	Control - Dermatitis	-0.016	0.872
MMP-9	P14780	Control - Dermatitis	-0.022	0.889
OPN	P10451	Control - Dermatitis	-0.023	0.895
NT-proBNP	nan	Control - Dermatitis	0.021	0.922
PI3	P19957	Control - Dermatitis	-0.017	0.933
IL-18BP	O95998	Control - Dermatitis	-0.008	0.935
CXCL16	Q9H2A7	Control - Dermatitis	-0.009	0.935
CCL16	O15467	Control - Dermatitis	0.013	0.949
GDF-15	Q99988	Control - Dermatitis	0.008	0.95
AXL	P30530	Control - Dermatitis	-0.006	0.958
FAS	P25445	Control - Dermatitis	-0.004	0.972
ICAM-2	P13598	Control - Dermatitis	-0.003	0.982
ITGB2	P05107	Control - Dermatitis	0.0	0.999

Para el nombre complete de la proteína, véase Anexo III. FC: Fold change (nótese que el dato proporcionado es $\log_2$ FC y no el propio FC. Para obtener el FC, deberá: $2^{-\log_2 FC}$)

Resultados OLINK. Comparación Controles vs Psoriasis

Proteína	UniProt	Comparación	Log_2 FC	p-value
PI3	P19957	Control - Psoriasis	-1.401	**<0.001**
BLM hydrolase	Q13867	Control - Psoriasis	0.586	**<0.001**
IGFBP-2	P18065	Control - Psoriasis	0.674	**0.003**
SHPS-1	P78324	Control - Psoriasis	0.394	**0.004**
EPHB4	P54760	Control - Psoriasis	0.208	**0.006**
Gal-3	P17931	Control - Psoriasis	0.271	**0.018**
TIMP4	Q99727	Control - Psoriasis	0.321	**0.021**
MMP-2	P08253	Control - Psoriasis	0.228	**0.029**
IL2-RA	P01589	Control - Psoriasis	0.319	**0.035**
CD93	Q9NPY3	Control - Psoriasis	0.134	**0.046**
LTBR	P36941	Control - Psoriasis	0.181	0.058
COL1A1	P02452	Control - Psoriasis	0.22	0.064
PCSK9	Q8NBP7	Control - Psoriasis	0.2	0.069
TFF3	Q07654	Control - Psoriasis	0.186	0.069
CPB1	P15086	Control - Psoriasis	0.318	0.077
MMP-3	P08254	Control - Psoriasis	0.436	0.08
vWF	P04275	Control - Psoriasis	-0.264	0.082
MCP-1	P13500	Control - Psoriasis	0.249	0.09
CXCL16	Q9H2A7	Control - Psoriasis	0.149	0.113
CSTB	P04080	Control - Psoriasis	0.322	0.115
CD163	Q86VB7	Control - Psoriasis	-0.279	0.118
IL-6RA	P08887	Control - Psoriasis	0.157	0.12
CPA1	P15085	Control - Psoriasis	0.28	0.123
AXL	P30530	Control - Psoriasis	0.156	0.125
AP-N	P15144	Control - Psoriasis	0.12	0.13
SELE	P16581	Control - Psoriasis	0.281	0.132
ST2	Q01638	Control - Psoriasis	-0.219	0.136
Gal-4	P56470	Control - Psoriasis	-0.228	0.136
Notch 3	Q9UM47	Control - Psoriasis	0.184	0.14
CHIT1	Q13231	Control - Psoriasis	-0.836	0.147

CTSD	P07339	Control - Psoriasis	-0.158	0.166
IGFBP-1	P08833	Control - Psoriasis	0.486	0.185
GRN	P28799	Control - Psoriasis	0.124	0.199
PECAM-1	P16284	Control - Psoriasis	0.116	0.203
FABP4	P15090	Control - Psoriasis	0.45	0.222
GDF-15	Q99988	Control - Psoriasis	-0.159	0.249
PLC	P98160	Control - Psoriasis	0.083	0.277
KLK6	Q92876	Control - Psoriasis	-0.118	0.286
MB	P02144	Control - Psoriasis	0.231	0.296
ICAM-2	P13598	Control - Psoriasis	0.103	0.305
TNFSF13B	Q9Y275	Control - Psoriasis	-0.118	0.317
JAM-A	Q9Y624	Control - Psoriasis	-0.119	0.327
ALCAM	Q13740	Control - Psoriasis	0.076	0.338
AZU1	P20160	Control - Psoriasis	-0.297	0.342
CDH5	P33151	Control - Psoriasis	0.096	0.343
t-PA	P00750	Control - Psoriasis	-0.193	0.349
SPON1	Q9HCB6	Control - Psoriasis	0.077	0.36
CCL16	O15467	Control - Psoriasis	0.2	0.365
PDGF subunit A	P04085	Control - Psoriasis	-0.094	0.399
MMP-9	P14780	Control - Psoriasis	-0.138	0.418
CCL15	Q16663	Control - Psoriasis	0.122	0.42
PSP-D	P35247	Control - Psoriasis	0.181	0.427
IL-1RT2	P27930	Control - Psoriasis	0.079	0.449
PON3	Q15166	Control - Psoriasis	0.134	0.458
IL-1RT1	P14778	Control - Psoriasis	0.061	0.506
MPO	P05164	Control - Psoriasis	-0.098	0.541
RARRES2	Q99969	Control - Psoriasis	0.035	0.545
OPN	P10451	Control - Psoriasis	0.084	0.557
FAS	P25445	Control - Psoriasis	-0.076	0.564
MEPE	Q9NQ76	Control - Psoriasis	0.074	0.572
RETN	Q9HD89	Control - Psoriasis	0.11	0.587
TNF-R1	P19438	Control - Psoriasis	0.054	0.597
TLT-2	Q5T2D2	Control - Psoriasis	0.064	0.607

Ep-CAM	P16422	Control - Psoriasis	-0.138	0.613
CASP-3	P42574	Control - Psoriasis	0.119	0.614
PAI	P05121	Control - Psoriasis	-0.044	0.645
IL-17RA	Q96F46	Control - Psoriasis	0.069	0.651
TNFRSF14	Q92956	Control - Psoriasis	-0.042	0.671
LDL receptor	P01130	Control - Psoriasis	-0.07	0.693
TNFRSF10C	O14798	Control - Psoriasis	-0.065	0.7
uPA	P00749	Control - Psoriasis	0.032	0.702
CNTN1	Q12860	Control - Psoriasis	0.049	0.702
U-PAR	Q03405	Control - Psoriasis	-0.061	0.703
TR	P02786	Control - Psoriasis	0.064	0.713
PRTN3	P24158	Control - Psoriasis	-0.111	0.716
OPG	O00300	Control - Psoriasis	0.03	0.726
IGFBP-7	Q16270	Control - Psoriasis	0.032	0.737
IL-18BP	O95998	Control - Psoriasis	0.033	0.75
CHI3L1	P36222	Control - Psoriasis	0.054	0.785
DLK-1	P80370	Control - Psoriasis	-0.061	0.786
TFPI	P10646	Control - Psoriasis	0.025	0.792
TR-AP	P13686	Control - Psoriasis	-0.03	0.795
SELP	P16109	Control - Psoriasis	0.035	0.804
TNF-R2	P20333	Control - Psoriasis	0.03	0.816
GP6	Q9HCN6	Control - Psoriasis	-0.034	0.882
NT-proBNP	nan	Control - Psoriasis	-0.028	0.888
ITGB2	P05107	Control - Psoriasis	0.011	0.928
CTSZ	Q9UBR2	Control - Psoriasis	-0.006	0.947
SCGB3A2	Q96PL1	Control - Psoriasis	-0.017	0.95
EGFR	P00533	Control - Psoriasis	0.004	0.953
CCL24	O00175	Control - Psoriasis	-0.008	0.977
PGLYRP1	O75594	Control - Psoriasis	-0.006	0.978

Para el nombre complete de la proteína, véase Anexo III. FC: Fold change (nótese que el dato proporcionado es $\log_2$ FC y no el propio FC. Para obtener el FC, deberá: $2^{-\log_2 FC}$)

Resultados OLINK. Comparación Aterosclerosis sí vs no en DA

Proteína	UniProt	Comparación	Log_2 FC	p-value
LDL receptor	P01130	Atero - No atero	0.629	**0.003**
CDH5	P33151	Atero - No atero	0.384	**0.003**
IGFBP-2	P18065	Atero - No atero	-0.55	**0.035**
TR	P02786	Atero - No atero	0.283	**0.038**
DLK-1	P80370	Atero - No atero	0.589	**0.046**
CNTN1	Q12860	Atero - No atero	0.326	**0.046**
ICAM-2	P13598	Atero - No atero	0.302	0.05
PAI	P05121	Atero - No atero	0.23	0.064
EGFR	P00533	Atero - No atero	0.18	0.084
PECAM-1	P16284	Atero - No atero	0.222	0.088
MMP-2	P08253	Atero - No atero	0.229	0.095
PLC	P98160	Atero - No atero	0.123	0.102
KLK6	Q92876	Atero - No atero	0.22	0.116
TIMP4	Q99727	Atero - No atero	-0.277	0.149
MEPE	Q9NQ76	Atero - No atero	0.266	0.182
SCGB3A2	Q96PL1	Atero - No atero	-0.442	0.191
RETN	Q9HD89	Atero - No atero	0.234	0.196
GP6	Q9HCN6	Atero - No atero	0.366	0.199
COL1A1	P02452	Atero - No atero	0.194	0.218
ITGB2	P05107	Atero - No atero	0.166	0.226
JAM-A	Q9Y624	Atero - No atero	0.195	0.231
CXCL16	Q9H2A7	Atero - No atero	0.157	0.241
t-PA	P00750	Atero - No atero	0.304	0.258
OPN	P10451	Atero - No atero	0.247	0.267
MMP-3	P08254	Atero - No atero	-0.369	0.291
IL-6RA	P08887	Atero - No atero	0.174	0.294
SELP	P16109	Atero - No atero	0.196	0.295
TLT-2	Q5T2D2	Atero - No atero	0.173	0.3
uPA	P00749	Atero - No atero	0.145	0.34
TFF3	Q07654	Atero - No atero	0.282	0.35

PCSK9	Q8NBP7	Atero - No atero	0.136	0.353
IL-18BP	O95998	Atero - No atero	-0.106	0.359
MB	P02144	Atero - No atero	0.193	0.371
MCP-1	P13500	Atero - No atero	0.141	0.376
CCL16	O15467	Atero - No atero	0.249	0.386
TNFRSF14	Q92956	Atero - No atero	0.123	0.396
IGFBP-1	P08833	Atero - No atero	0.354	0.429
PDGF subunit A	P04085	Atero - No atero	0.11	0.456
PSP-D	P35247	Atero - No atero	0.201	0.458
AP-N	P15144	Atero - No atero	0.075	0.462
CASP-3	P42574	Atero - No atero	0.201	0.464
CHIT1	Q13231	Atero - No atero	0.854	0.472
TNFSF13B	Q9Y275	Atero - No atero	0.106	0.477
Notch 3	Q9UM47	Atero - No atero	0.104	0.485
GRN	P28799	Atero - No atero	-0.083	0.498
TNFRSF10C	O14798	Atero - No atero	0.126	0.498
IL-1RT1	P14778	Atero - No atero	0.08	0.519
IL-17RA	Q96F46	Atero - No atero	0.137	0.544
CPA1	P15085	Atero - No atero	-0.126	0.556
TNF-R2	P20333	Atero - No atero	-0.083	0.559
CHI3L1	P36222	Atero - No atero	0.142	0.559
MMP-9	P14780	Atero - No atero	0.101	0.561
AZU1	P20160	Atero - No atero	0.167	0.568
MPO	P05164	Atero - No atero	0.089	0.577
CCL15	Q16663	Atero - No atero	0.098	0.596
CTSD	P07339	Atero - No atero	0.078	0.607
IL2-RA	P01589	Atero - No atero	-0.113	0.607
EPHB4	P54760	Atero - No atero	0.053	0.611
SPON1	Q9HCB6	Atero - No atero	0.065	0.615
FABP4	P15090	Atero - No atero	0.191	0.618
AXL	P30530	Atero - No atero	0.068	0.625
ALCAM	Q13740	Atero - No atero	0.063	0.631
Ep-CAM	P16422	Atero - No atero	-0.178	0.631

PGLYRP1	O75594	Atero - No atero	0.074	0.676
SHPS-1	P78324	Atero - No atero	0.091	0.688
CTSZ	Q9UBR2	Atero - No atero	0.049	0.699
PON3	Q15166	Atero - No atero	0.096	0.703
CCL24	O00175	Atero - No atero	0.136	0.727
SELE	P16581	Atero - No atero	0.107	0.734
OPG	O00300	Atero - No atero	0.036	0.761
ST2	Q01638	Atero - No atero	0.058	0.778
CD93	Q9NPY3	Atero - No atero	0.026	0.784
LTBR	P36941	Atero - No atero	-0.033	0.793
TNF-R1	P19438	Atero - No atero	0.027	0.832
IGFBP-7	Q16270	Atero - No atero	0.032	0.839
PRTN3	P24158	Atero - No atero	0.05	0.858
U-PAR	Q03405	Atero - No atero	0.026	0.859
TFPI	P10646	Atero - No atero	-0.018	0.861
FAS	P25445	Atero - No atero	0.019	0.887
NT-proBNP	nan	Atero - No atero	0.044	0.889
IL-1RT2	P27930	Atero - No atero	0.016	0.894
Gal-3	P17931	Atero - No atero	-0.02	0.898
RARRES2	Q99969	Atero - No atero	-0.011	0.902
CSTB	P04080	Atero - No atero	-0.021	0.921
Gal-4	P56470	Atero - No atero	0.02	0.924
TR-AP	P13686	Atero - No atero	0.016	0.925
vWF	P04275	Atero - No atero	-0.013	0.938
CD163	Q86VB7	Atero - No atero	0.009	0.958
PI3	P19957	Atero - No atero	0.013	0.961
BLM hydrolase	Q13867	Atero - No atero	-0.003	0.988
CPB1	P15086	Atero - No atero	0.001	0.998
GDF-15	Q99988	Atero - No atero	-0.0	1.0

Para el nombre complete de la proteína, véase Anexo III. FC: Fold change (nótese que el dato proporcionado es $\log_2$ FC y no el propio FC. Para obtener el FC, deberá: $2^{-\log_2 FC}$)

Resultados OLINK. Comparación Aterosclerosis sí vs no en psoriasis

Proteína	UniProt	Comparación	Log_2 FC	p-value
TIMP4	Q99727	Atero - No atero	-0.306	**0.032**
TNFRSF10C	O14798	Atero - No atero	0.454	**0.039**
t-PA	P00750	Atero - No atero	0.506	**0.049**
CXCL16	Q9H2A7	Atero - No atero	0.208	0.051
DLK-1	P80370	Atero - No atero	0.51	0.064
TR-AP	P13686	Atero - No atero	0.262	0.069
OPN	P10451	Atero - No atero	0.26	0.108
PON3	Q15166	Atero - No atero	-0.344	0.138
ST2	Q01638	Atero - No atero	-0.257	0.151
FAS	P25445	Atero - No atero	0.25	0.153
Ep-CAM	P16422	Atero - No atero	-0.481	0.155
TNF-R2	P20333	Atero - No atero	0.221	0.161
CHI3L1	P36222	Atero - No atero	0.365	0.17
IGFBP-7	Q16270	Atero - No atero	0.165	0.174
TFF3	Q07654	Atero - No atero	0.145	0.193
IGFBP-2	P18065	Atero - No atero	-0.372	0.195
TNF-R1	P19438	Atero - No atero	0.165	0.199
CASP-3	P42574	Atero - No atero	0.363	0.203
CHIT1	Q13231	Atero - No atero	0.507	0.205
PDGF subunit A	P04085	Atero - No atero	-0.183	0.219
CTSD	P07339	Atero - No atero	0.166	0.224
MEPE	Q9NQ76	Atero - No atero	0.21	0.228
vWF	P04275	Atero - No atero	0.211	0.251
TNFRSF14	Q92956	Atero - No atero	0.115	0.261
GP6	Q9HCN6	Atero - No atero	0.279	0.262
IL-1RT1	P14778	Atero - No atero	0.127	0.274
SELP	P16109	Atero - No atero	0.182	0.283
Gal-3	P17931	Atero - No atero	0.136	0.289
LTBR	P36941	Atero - No atero	0.115	0.31
PGLYRP1	O75594	Atero - No atero	0.241	0.314

TR	P02786	Atero - No atero	-0.213	0.325
RARRES2	Q99969	Atero - No atero	0.059	0.332
IL-18BP	O95998	Atero - No atero	0.121	0.336
AP-N	P15144	Atero - No atero	0.082	0.354
U-PAR	Q03405	Atero - No atero	0.162	0.363
SELE	P16581	Atero - No atero	-0.197	0.384
JAM-A	Q9Y624	Atero - No atero	0.118	0.423
GRN	P28799	Atero - No atero	-0.084	0.435
ICAM-2	P13598	Atero - No atero	-0.086	0.452
MMP-2	P08253	Atero - No atero	-0.091	0.458
MPO	P05164	Atero - No atero	0.141	0.459
SCGB3A2	Q96PL1	Atero - No atero	-0.281	0.462
TFPI	P10646	Atero - No atero	-0.078	0.478
PRTN3	P24158	Atero - No atero	0.228	0.513
EPHB4	P54760	Atero - No atero	0.055	0.55
LDL receptor	P01130	Atero - No atero	0.127	0.551
IL-1RT2	P27930	Atero - No atero	0.068	0.595
IL-17RA	Q96F46	Atero - No atero	-0.084	0.603
ITGB2	P05107	Atero - No atero	0.079	0.607
AZU1	P20160	Atero - No atero	0.187	0.61
NT-proBNP	nan	Atero - No atero	-0.14	0.627
CCL16	O15467	Atero - No atero	0.143	0.629
CNTN1	Q12860	Atero - No atero	-0.081	0.634
IL2-RA	P01589	Atero - No atero	-0.08	0.642
CTSZ	Q9UBR2	Atero - No atero	0.058	0.645
CD93	Q9NPY3	Atero - No atero	0.034	0.645
CCL15	Q16663	Atero - No atero	0.079	0.645
RETN	Q9HD89	Atero - No atero	0.106	0.658
IL-6RA	P08887	Atero - No atero	-0.052	0.669
PAI	P05121	Atero - No atero	0.046	0.7
SPON1	Q9HCB6	Atero - No atero	-0.042	0.705
SHPS-1	P78324	Atero - No atero	-0.053	0.725
MMP-3	P08254	Atero - No atero	-0.094	0.731

PI3	P19957	Atero - No atero	-0.153	0.736
EGFR	P00533	Atero - No atero	0.024	0.741
AXL	P30530	Atero - No atero	-0.036	0.752
PCSK9	Q8NBP7	Atero - No atero	-0.039	0.759
BLM hydrolase	Q13867	Atero - No atero	0.041	0.76
uPA	P00749	Atero - No atero	0.025	0.769
CPA1	P15085	Atero - No atero	0.067	0.775
COL1A1	P02452	Atero - No atero	0.034	0.78
MMP-9	P14780	Atero - No atero	0.056	0.781
KLK6	Q92876	Atero - No atero	0.041	0.788
IGFBP-1	P08833	Atero - No atero	-0.123	0.803
FABP4	P15090	Atero - No atero	-0.109	0.812
TNFSF13B	Q9Y275	Atero - No atero	-0.031	0.815
GDF-15	Q99988	Atero - No atero	0.042	0.817
CPB1	P15086	Atero - No atero	-0.055	0.827
OPG	O00300	Atero - No atero	-0.019	0.839
CD163	Q86VB7	Atero - No atero	0.037	0.848
CCL24	O00175	Atero - No atero	-0.06	0.863
PLC	P98160	Atero - No atero	0.016	0.865
TLT-2	Q5T2D2	Atero - No atero	0.021	0.892
CSTB	P04080	Atero - No atero	-0.029	0.893
PSP-D	P35247	Atero - No atero	-0.033	0.899
MCP-1	P13500	Atero - No atero	0.017	0.902
MB	P02144	Atero - No atero	0.03	0.911
PECAM-1	P16284	Atero - No atero	-0.01	0.931
Gal-4	P56470	Atero - No atero	-0.008	0.968
ALCAM	Q13740	Atero - No atero	0.004	0.969
Notch 3	Q9UM47	Atero - No atero	-0.002	0.989
CDH5	P33151	Atero - No atero	-0.002	0.989

Para el nombre complete de la proteína, véase Anexo III. FC: Fold change (nótese que el dato proporcionado es $\log_2$ FC y no el propio FC. Para obtener el FC, deberá: $2^{-\log_2 FC}$)

ANEXO V: Divulgación científica

- **Publicaciones**

- Barrera-Ochoa C, Berna-Rico E, Burgos-Blasco P, Saceda-Corralo D, González-Cantero A. Cardiovascular risk in immune-mediated inflammatory diseases. *J IMIDS*. 2021, Oct; 1(1): 10-18. doi: 10.24875/JIMIDS.M21000004
- En el momento de depósito de la presente tesis, se encuentran en revisión dos artículos sobre el contenido de la presente Tesis Doctoral: *Subclinical aterosclerosis in atopic dermatitis: multiterritorial echographic evaluation and comparison with psoriasis* y *Blood proteomic profiling in patients with atopic dermatitis and psoriasis: unraveling atherosclerosis-related molecular mechanisms*)

- **Comunicaciones orales**

- **Congreso:** 51º Congreso Nacional de la Academia Español de Dermatología y Venereología
  Lugar de celebración: Madrid
  Fecha de celebración: 22 mayo 2024 a 25 mayo 2024
  Título del trabajo: Dermatitis atópica y aterosclerosis subclínica: evaluación multiterritorial con ecografía vascular, perfil proteómico en sangre periférica y comparación con psoriasis
  Autores: Emilio Berna Rico; Bibiana Pérez García; Carlota Abbad-Jaime de Aragón; Fernando Neria; Nuria Barbarroja; Carlos Pérez Sánchez; Francisco Javier Pérez Bootello; Carlos Azcárraga Llobet; Emilio García Mouronte; Belén de Nicolás Ruanes; Diana Monge; Jorge Naharro Rodríguez; Pedro Jaén Olasolo; Álvaro González Cantero.
- **Congreso:** Reunión de enero de la Sección Centro de la Academia Española de Dermatología y Venerología.
  Lugar de celebración: Madrid
  Fecha de celebración: 25 enero 2024
  Título del trabajo: Dermatitis atópica y aterosclerosis subclínica: comparación con psoriasis y búsquedad de factores etiopatogénicos.

Autores: Emilio Berna Rico; Bibiana Pérez García; Jorge Naharro Rodríguez; Carlota Abbad-Jaime de Aragón; Javier Pérez Bootello; Asunción Ballester; Carlos Azcárraga Llobet; Emilio García Mouronte; Belén de Nicolás Ruanes; Pedro Jaen Olasolo; Álvaro González Cantero.

- **Comunicaciones en panel:**

- **Congreso:** Reunión anual de 2024 de la Academia Americana de Dermatología
  Lugar de celebración: San Diego, California, EEUU
  Fecha de celebración: 8 de marzo de 2024 a 12 de marzo de 2024.
  Título del trabajo: Evaluación multiterritorial de aterosclerosis subclínica en pacientes con dermatitis atópica: estudio ecográfico de arterias femorales y carótidas.
  Autores: Emilio Berna-Rico; Bibiana Pérez-García; Carlos Azcarraga-Llobet,; Emilio Garcia-Mouronte; Belen De Nicolas-Ruanes; Pedro Jaen-Olasolo; Alvaro Gonzalez-Cantero

- **Congreso:** 9ª Congreso Nacional de Psoriasis
  Lugar de celebración: Madrid, España
  Fecha de celebración: 19 de enero de 2024 a 20 de enero de 2024.
  Título del trabajo: Inflamación sistémica y enfermedad cardiovascular: evaluación multiterritorial de aterosclerosis subclínica en pacientes con psoriasis y dermatitis atópica moderada-grave
  Autores: Emilio Berna Rico; Bibiana Pérez García; Carlota Abbad-Jaime de Aragón; Carlos Azcárraga Llobet; Emilio García Mouronte; Belén de Nicolás Ruanes; Álvaro González Cantero**.**

- **Congreso:** 68º Reunión del Grupo Español de Investigación de Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea
  Lugar de celebración: Valencia, España
  Fecha de celebración: 29 de septiembre de 2023 a 30 de septiembre de 2023.
  Título del trabajo: Perfil metabólico en adultos con dermatitis atópica moderada-grave: diferencias entre formas extrínsecas e intrínsecas de la enfermedad.

Autores: Emilio Berna Rico; Jorge Naharro Rodriguez; Alvaro Gonzalez Cantero; Carlos Azcarraga Llobet; Emilio Garcia Mouronte; Belen de Nicolas Ruanes; Bibiana Perez Garcia.

- **Premios**

- **Denominación:** Premio "Antonio García Pérez" a la mejor comunicación de la Sección Centro de la Academia Española de Dermatología y Venereología por el trabajo "Dermatitis Atópica y Aterosclerosis Subclínica: Comparación con Psoriasis y Búsqueda de Factores Etiopatogénicos"
  Clasificación: 1º premio
  Fecha de concesión: Febrero de 2024
  Entidad u organismo que lo concede: Sección Centro de la Academia Española de Dermatología y Venereología

- **Becas**

- Beca de investigación de la Sección Centro de la AEDV 2024, 1º premio**,** para el proyecto "Evaluación del perfil proteómico en sangre periférica de pacientes con dermatitis atópica y psoriasis: comparación de ambas entidades y búsqueda de biomarcadores tempranos de aterosclerosis subclínica"
- Beca de investigación del Grupo de Psoriasis de la AEDV, 2024, 1º áccesit, para el proyecto "Evaluación del perfil proteómico en sangre periférica de pacientes con psoriasis y dermatitis atópica: comparación de ambas entidades y búsqueda de biomarcadores tempranos de aterosclerosis subclínica"
- Beca John Stratigos Memorial, concedida a un dermatólogo menor de 40 años del área mediterránea por la *European Academy of Dermatology and Venereology,* para acudir al congreso Europeo de Dermatología de 2024. Se expondrá una comunicación relacionada con esta tesis.
- Beca del programa ABORDA (Programa de Formación de Excelencia en Dermatitis Atópica), organizado por la AEDV, para acudir al 51º Congreso Nacional de Dermatología y Venereología y a la 69ª Reunión del Grupo Español de Investigación de Dermatitis de Contacto y Alergia Cutánea, con objeto de exponer trabajos relacionados con esta tesis.