

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA
TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA

Hospitalización en pacientes con psoriasis: evolución temporal

AUTORA: Ruibal Pereira, Alessia

TITORA: Fernández Redondo, Piedad Virginia

COTITORA: Batalla Cebey, Ana

Departamento: Cirurxía e Especialidades Médico-Cirúrxicas

Área: Dermatoloxía

Curso académico: 2019/2020

Convocatoria: Xuño

Índice

1	Índice de abreviaturas.....	4
2	Resumo.....	4
3	Introdución	7
3.1	Epidemioloxía.....	7
3.2	Patoxenia.....	7
3.2.1	Factores xenéticos.....	7
3.2.2	Factores inmunolóxicos.....	8
3.2.3	Factores ambientais	9
3.3	Manifestacións clínicas.....	10
3.4	Comorbilidades.....	13
3.5	Evolución e gravidade	15
3.5.1	Evolución.....	15
3.5.2	Gravidade.....	15
3.6	Diagnose	18
3.7	Tratamento	19
3.7.1	Tratamentos tópicos.....	19
3.7.2	Fototerapia	20
3.7.3	Terapia sistémica	21
4	Xustificación e obxectivos	25
5	Material e métodos	26
5.1	Descrición do estudo.....	26
5.2	Variábeis e definicións.....	26
5.3	Análise estatística	28
5.4	Aspectos éticos	28
6	Resultados	29
6.1	Descrición da poboación de estudo.....	29
6.2	Evolución do número de ingresos e a estancia media.....	30
6.3	Evolución do número de ingresos por todas as causas	34
7	Discusión.....	37
8	Limitacións.....	39

9	Conclusiones	40
10	Referencias	40
11	Anexos.....	47
11.1	Anexo I	47
11.2	Anexo II	49
11.3	Anexo III.....	50

1 Índice de abreviaturas

- ADA: adalimumab
- ADN: ácido desoxirribonucleico
- ANA: anticorpo antinuclear
- CCL: *chemokine ligand* (ligando de quimiocina)
- CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica
- CHUP: Complexo Hospitalario Universitario de Pontevedra
- DE: desviación estándar
- DEM: dose eritematóxena mínima
- ETN: etanercept
- HLA: *human leukocyte antigen* (antígeno leucocitario humano)
- IFN: interferón
- IFX: infliximab
- Ig: inmunoglobulina
- IGRA: *interferon-gamma release assays* (técnicas de liberación de interferón-gamma)
- IL: interleucina
- IV: vía intravenosa
- IXE: ixekizumab
- LCCT: linfoma cutáneo de células T
- NFAT: *nuclear factor of activated – cells* (factor nuclear de células T activadas)
- NK: *natural killer*
- p: valor p estatístico
- PAM: péptidos antimicrobianos
- PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*
- PGA: *Physician Global Assessment*
- PSORS: *psoriasis susceptibility* (susceptibilidade a psoríase)
- PT: proba de tuberculina
- PUVA: fotoquimioterapia de psoraleno con radiación ultravioleta A
- TFG: Tráballo de Fin de Grao
- Th: linfocito T *helper* (colaborador)
- TNF: *tumor necrosis factor* (factor de necrose tumoral)
- UST: ustekinumab
- UV: ultravioleta
- VIH: virus da inmunodeficiencia humana

2 Resumo

Os fármacos biolóxicos supuxeron unha revolución no tratamento da psoríase, ao permitiren un aumento importante na porcentaxe de pacientes que acadan un aclaramento lesional completo ou case completo.

O obxectivo principal foi describir a evolución temporal dos ingresos por psoríase. O obxectivo secundario consistiu en comprobar se dende a comercialización do primeiro fármaco biolóxico e a posterior introdución dos seguintes se viu afectado o número de hospitalizacións.

Realizouse un estudo descritivo transversal dos doentes ingresados por psoríase no Complexo Hospitalario Universitario de Pontevedra (CHUP) entre 1996 e 2018. Foron recollidos o número de ingresos anuais, datos demográficos (xénero e idade), data de ingreso, se se trataba do primeiro ou sucesivos ingresos e duración da hospitalización. Tendo en conta as datas de comercialización dos distintos fármacos biolóxicos, foron establecidos varios grupos temporais co obxectivo de estudar a relación entre a incidencia dos ingresos e a introdución dos fármacos biolóxicos.

A análise comprendeu 442 doentes (33,3% mulleres, idade media 55,7 anos), que precisaron 509 ingresos. O 12,4% dos casos precisaron dous ou máis ingresos. A estadía media foi de 11,2 días. Observouse unha tendencia temporal descendente no número total de ingresos por psoríase, así como na taxa de ingresos por 100000 habitantes-ano. A regresión segmentada indicou ao ano 2004 como o punto no que comeza o descenso significativo ($p=0,002$). Tanto a taxa media de ingresos por psoríase por 100000 habitantes-ano, como a estancia media diminuíron significativamente ao longo dos sucesivos períodos temporais.

Os ingresos por psoríase descenderon progresiva e significativamente a partir do ano 2004. A comercialización dos fármacos biolóxicos e a crecente dispoñibilidade destes fármacos no mercado, asociouse significativamente co descenso das hospitalizacións por mor desta dermatose.

Resumen

Los fármacos biológicos han supuesto una revolución en el tratamiento de la psoriasis, al haber permitido un aumento importante en el porcentaje de pacientes que consiguen un aclaramiento lesional completo o casi completo.

El objetivo principal fue describir la evolución temporal de los ingresos por psoriasis. El objetivo secundario consistió en comprobar si desde la comercialización del primer fármaco biológico y la posterior introducción de los siguientes se vio afectado el número de hospitalizaciones.

Se realizó un estudio descriptivo transversal de los pacientes ingresados por psoriasis en el Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra (CHUP) entre 1996 y 2018. Fueron recogidos el número de ingresos anuales, datos demográficos (género y edad), duración de la hospitalización y si se trataba del primer o sucesivos ingresos. Teniendo en cuenta las fechas de comercialización de los distintos fármacos biológicos, fueron establecidos varios grupos temporales con el objetivo de estudiar la relación entre la incidencia de los ingresos y la introducción de los fármacos biológicos.

Se incluyeron 442 pacientes (33,3% mujeres, edad media 55,7 años), que necesitaron 509 ingresos. El 12,4% de los casos precisó dos o más ingresos. La estancia media fue de 11,2 días. Se observó una tendencia temporal descendente en el número total de ingresos por psoriasis, así como en la tasa de ingresos por 100000 habitantes-año. La regresión segmentada indicó al año 2004 como el punto en el que comienza el descenso significativo ($p=0,002$). Tanto la tasa media de ingresos por psoriasis por 100000 habitantes-año como la estancia media, disminuyeron significativamente a lo largo de los sucesivos períodos temporales.

Los ingresos por psoriasis descendieron progresiva y significativamente a partir del año 2004. La comercialización de los fármacos biológicos y la creciente disponibilidad de estos fármacos en el mercado, se asoció significativamente con el descenso de las hospitalizaciones debidas a esta dermatosis.

Summary

Biological therapy has meant a revolution in the treatment of psoriasis, since it has reached an important increase in the percentage of patients that have experienced complete or almost complete remissions.

The objective of this study was to analyse the temporary trend of hospitalizations due to psoriasis. The second aim was to test if the number of hospitalizations has experienced any changes since the appearance of the first biological therapy.

A descriptive transversal study of hospitalized patients at Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra (CHUP) between 1996 and 2018 was undertaken. Data about the number of yearly hospitalizations, demographic information (gender and age), duration of the stay, and if it was the first or second admission, were recorded. Considering the different dates of commercialization of the various biological agents, several temporary groups were established in order to see if there is a close relation between the introduction of biological therapy and the incidence of hospitalizations.

The analysis included 442 patients (33.3% females, mean age 55.7 years old), who needed 509 admissions. 12.4% of the cases needed two or more admissions. The mean stay was 11.2 days. There was a downward trend in both the total number of psoriasis admissions, and the rate of hospitalizations per year per 100000 inhabitants. Segmented regression highlighted the year 2004 as the point where a significant descendent trend starts ($p=0.002$). Moreover, the rate of hospitalizations per year per 100000 inhabitants and the days of admission, diminished significantly along the successive temporary periods.

The hospitalizations in patients with psoriasis decreased progressively and significantly from the year 2004. The commercialization of biological agents and the increasing availability of these drugs were significantly associated with a decrease in the number of annual admissions due to psoriasis.

3 Introducción

A psoríase é unha enfermidade inflamatoria cutánea crónica que cursa en brotes e se caracteriza pola aparición de placas eritemato-descamativas (1).

3.1 EPIDEMIOLOXÍA

A prevalencia estimada a nivel mundial é dun 2% (2), habendo grandes variacións xeográficas. Así pois, nos Estados Unidos ou o Canadá, a prevalencia ascende a máis do dobre. Porén, poboacións como a africana, afroamericana, lapona ou asiática móvense en cifras en torno ao 0,4 e 0,7% (3). Con respecto á poboación española, a prevalencia é dun 2,3%, supoñendo máis dun millón de individuos (4).

A doenza ocorre máis frecuentemente na idade adulta ca na infantil (3). Están definidos dous picos de aparición de psoríase: a segunda e quinta décadas da vida (1).

Segundo a idade de debut da enfermidade, distínguense dúas formas de psoríase, con características diferenciadas (5, 6):

- Psoríase tipo I: asóciase á presenza do *human leukocyte antigen* (HLA)-Cw6 e a unha historia familiar de psoríase. Aparece antes dos 40 anos. Esta forma adoita ser máis extensa e grave. Presenta máis frecuentemente o fenómeno de Koebner, que consiste en que as lesións de psoríase xorden en zonas con traumatismos previos (2). A faringoamigdalite estreptocócica como factor desencadeante é máis común nesta forma de doenza.
- Psoríase tipo II: non adoita presentar o antígeno HLA-Cw6 nin historia familiar. Aparece despois dos 40 anos. A afectación ungueal e a artrite psoriásica están usualmente presentes.

En canto ao xénero, non se atoparon diferenzas significativas de prevalencia, mais si consta que a patoloxía se manifesta en idades máis novas en mulleres que en varóns (3).

Diversos estudos apuntan a un aumento da incidencia de psoríase ao longo dos anos (7, 8).

3.2 PATOXENIA

Na patoxenia da psoríase interveñen diversos factores: xenéticos, inmunolóxicos e ambientais.

3.2.1 Factores xenéticos

A herdanza da psoríase é polixénica, semellando existir unha clara agregación familiar, xa que o risco de padecela tendo un ou os dous proxenitores afectos ascende ao 8-14% e ao 41% respectivamente (9). Tamén se observou unha maior concordancia da enfermidade entre xemelgos monocigóticos que entre dicigóticos (10).

A aparición de psoríase está asociada ao sistema HLA, máis concretamente ao antígeno HLA-Cw6. Posuílo aumenta o risco de ter psoríase en 13 veces nos caucásicos e en 25 nos xaponeses. O seu locus atópase no brazo curto do cromosoma 6 e denomínase PSORS1 (do inglés *psoriasis susceptibility*).

Pero aínda que o alelo HLA-Cw6 é o principal determinante xenético da psoríase, existen outros xenos que, con menor peso, están tamén relacionados cunha maior predisposición para padecer esta dermatose. Estes inclúen diversos xenos codificadores de interleucinas (IL), factor de necrose tumoral (TNF), interferón (IFN) e outros tipos de PSORS (PSORS 2 ao 9) (1).

3.2.2 Factores inmunolóxicos

A psoríase é unha doenza inflamatoria inmunoloxicamente mediada. Tanto a inmunidade adaptativa como a innata contribúen á alteración e proliferación dos queratinocitos da epiderme (11).

Cando algún dos factores ambientais incide sobre a pel, os queratinocitos dos doentes estrésanse e activan células dendríticas. As células dendríticas acoden a ganglios linfáticos para presentar os antígenos aos linfocitos T virxes, que se diferencian en linfocitos T colaboradores (Th: *T helper*) de clase 1, 17 e 22. Estes novos linfocitos realizarán o seu efecto na derme.

- Os Th1 producen IFN- γ e TNF- α que activan máis queratinocitos e células dendríticas, para así perpetuar a inflamación.
- Os Th17 segregan IFN- γ , IL17 e IL22. Todas estas proteínas son as encargadas de aumentar a proliferación queratinocítica, así como de estimular a inmunidade innata.
- Os Th22 liberan IL-22. Esta IL estimula a produción de quimiocinas, que son as que atraen aos linfocitos cara a pel.

Todos estes linfocitos patolóxicos non son quen de regular correctamente a expresión de linfocitos T citotóxicos, que proliferan de maneira descontrolada e contribúen ao curso da enfermidade.

Pola outra banda, actúa a inmunidade innata. Células dendríticas, macrófagos, neutrófilos e células NK (do inglés *natural killer*) contribúen ao proceso inflamatorio segregando cadansúas substancias. Os queratinocitos asumen tamén o papel de xerar novos vasos sanguíneos mediante a produción de factores de crecemento vasoxénicos (1).

Na **figura 1** amósase a interrelación entre a inmunidade adaptativa, innata e o queratinocito, responsábeis do mecanismo inflamatorio subxacente á psoríase.

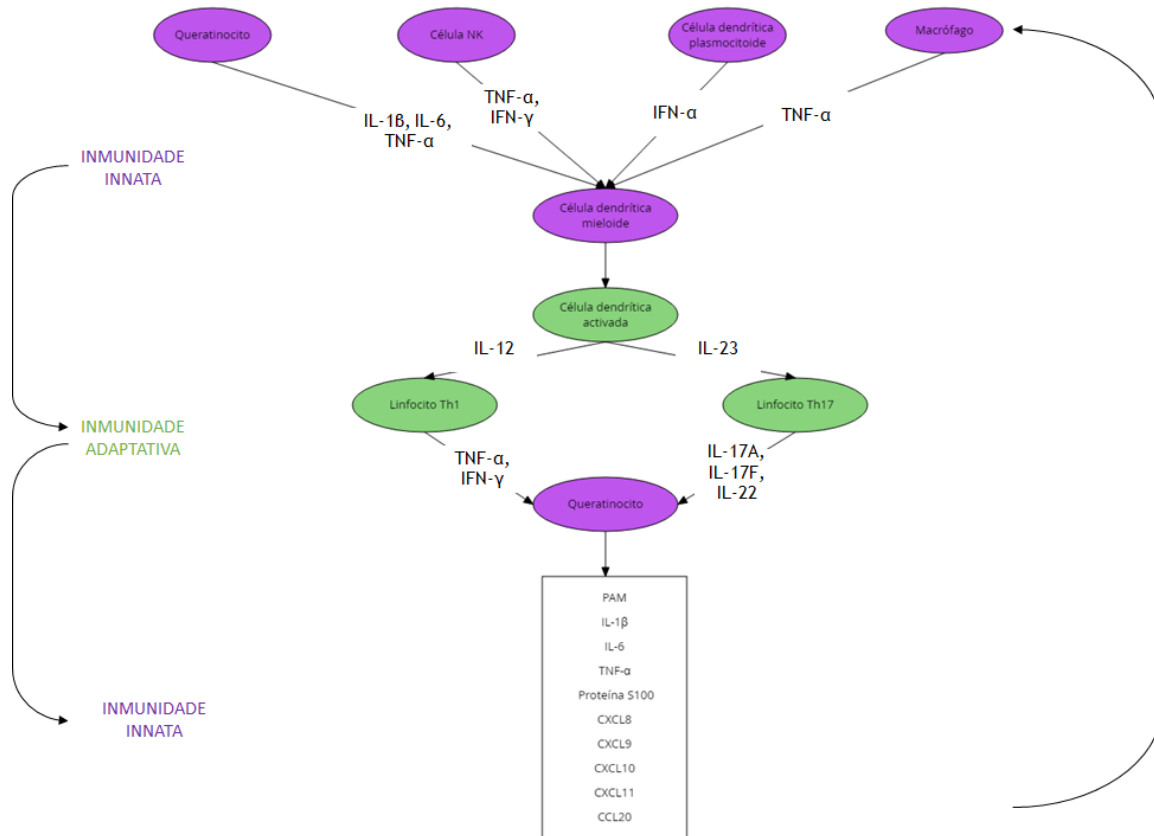


Figura 1. Principais células e mediadores na relación entre a inmunidade innata e adaptativa en psoriasis

As células da inmunidade innata (queratinocitos, células NK, células dendríticas plasmocitoides e macrófagos) producen citocinas proinflamatorias (IL-1β, IL-6, TNF-α, IFN-γ e IFN-α), que actúan sobre as células dendríticas mioides para activalas. As células dendríticas mioides activadas xeran IL-12 e IL-23, que inducen a proliferación de linfocitos Th1 e Th17 respectivamente. Os linfocitos Th1 segregan TNF-α e IFN-γ e os linfocitos Th17 liberan IL-17A, IL-17F e IL-22. Todas estas citocinas activan aos queratinocitos, que producen unha serie de substancias (PAM, IL-1β, IL-6, TNF-α, proteína S100, CXCL8-11 e CCL20). Estas moléculas segregadas polos queratinocitos perpetúan o estado de inflamatorio.

CCL: *chemokine ligand* (ligando de quimiocina); CXCL: *chemokine CXC motif ligand* (ligando de quimiocina con motivo CXC); IL: interleucina; INF: interferón; PAM: péptidos antimicrobianos; Th: linfocito T helper; TNF: *tumor necrosis factor*.

Modificada de Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009;361(5):496-509.

3.2.3 Factores ambientais

Diversos factores ambientais poden desencadear a aparición de psoriasis. Nos queratinocitos de doentes predispostos o tabaco, o alcol, a obesidade, determinados fármacos, as infeccións, o déficit de vitamina D ou o estrés poden actuar como factores precipitantes para o comezo da inflamación dérmica e da hiperproliferación epidérmica (1, 12).

- Tabaco: a psoriasis ten lugar máis frecuentemente en individuos fumadores ou exfumadores que en persoas que nunca tiveron hábito tabáquico (13).

- Alcol: entre os doentes con psoríase, existe unha maior frecuencia de consumo alcólico (14). O alcol provoca ademais unha diminución da efectividade do tratamento (15).
- Obesidade: un alto índice de masa corporal (IMC) determina maior prevalencia de psoríase debido á maior presenza de citocinas proinflamatorias (16, 17). Outros estudos identifican á obesidade coma unha consecuencia da psoríase (18).
- Fármacos: os betabloqueantes, o litio ou os antipalúdicos poden producir un empeoramento da doenza ou unha reacción semellante á psoríase. Os tratamentos biolóxicos que se empregan no tratamento da psoríase (fundamentalmente o grupo dos anti-TNF) poden producir reaccións paradóxicas psoriasiformes (19).
- Infeccións: virus e bacterias poden agravar a psoríase (12). Estados de infección estreptocócica poden desencadear unha psoríase en gotas. Doentes con virus da inmunodeficiencia humana (VIH) positivo son máis vulnerábeis a padecer a enfermidade e a obter unha resposta pobre ao tratamento (20).
- Déficit de vitamina D: a hipocalcemia pode desencadear psoríase pustulosa xeneralizada. A psoríase pustulosa no embarazo asóciase en ocasións a baixos niveis de vitamina D (1, 21).
- Estrés: diversos estudos atribúen aos eventos estresantes un papel exacerbador dos brotes de psoríase (22, 23).

A estes feitos pode sumarse o fenómeno de Koebner ou de isomorfismo lineal (2).

3.3 MANIFESTACIÓNS CLÍNICAS

As lesións típicas da psoríase son pápulas eritematosas cubertas de escamas brancas (20). A psoríase pódese presentar cunha grande variabilidade: dende mínimas pápulas ata placas de gran diámetro, que adoitan ser o resultado da coalescencia de varias pápulas, así como formas máis localizadas ou máis extensas. As lesións adoitan distribuírse de xeito simétrico. Teñen preferencia polas zonas extensoras e poden acompañarse de prurito (1, 5).



Figura 2. Lesións típicas de psoríase. **A.** Pápulas de psoríase en cóbado. **B.** Gran placa de psoríase en perna.

Mediante o raspado metódico de Brocq pódense descubrir os principais signos da enfermidade, sen necesidade de biopsia. Tralo raspado inicial das lesións cunha culleriña atópanse, en primeiro lugar, unhas escamas lineais que semellan cera de candeia (signo de buxía). En segundo lugar xurdirá unha delgada película que pode ser desprendida en bloque (membrana de Duncan Buckley). Finalmente ocorre o signo de Auspitz, que consiste nuns pequenos puntos sangrantes que reflicten os capilares dilatados das papilas dérmicas (1).

Existen diferentes formas clínicas:

- Psoríase en placa: é a forma máis común de psoríase. Consiste en placas simétricas que predominan en cónodos, xeonllos, coiro cabeludo e rexión lumbosacra (2). A afectación xenital pode aparecer ata nun 45% dos doentes. Aínda que a regresión espontánea non sexa o máis habitual, está descrita nun 15% dos afectados (1). O centro das placas é a primeira parte que comeza a mellorar, dando un aspecto de psoríase anular (5). A psoríase en placa pode presentar prurito ou ser asintomática (12).
- Psoríase en gotas (ou psoríase “*guttata*”): é máis común na infancia e en adultos mozos (24), e asóciase a una elevada frecuencia de HLA-Cw6 positivo. Caracterízase por presentar pequenas pápulas eritematosas que poden aparecer de xeito espontáneo ou ben irromper agudamente tras unha infección faringoamigdalá (mais non responden a antibioterapia) (5). A localización principal das pápulas é o tronco (9).
- Psoríase eritrodérmica: é un estado eritemato-escamoso xeneralizado, de xurdimento abrupto ou insidioso (1). A presenza previa de placas de psoríase, a afectación ungueal e a ausencia de afectación facial, apuntan á psoríase como causa dunha eritrodermia. A súa aparición pode estar relacionada coa corticoterapia, complicacións en fototerapia, estrés emocional ou patoloxías previas. A psoríase eritrodérmica é un cadro grave, xa que se perde a función protectora cutánea, podendo derivar en sepsis ou perda masiva de electrólitos (25).
- Psoríase pustulosa: pode presentarse de maneira xeneralizada ou localizada. Dentro da xeneralizada hai tres variantes, que son a tipo von Zumbusch, a anular e a exantemática. Tamén cabe mencionar que cando se dá durante o embarazo, a psoríase pustulosa xeneralizada denomínase impetix herpetiforme (1). As formas localizadas inclúen a forma palmoplantar e a acropustulose.

A enfermidade de von Zumbusch consiste en pequenas pústulas estériles distribuídas en tronco e membros, acompañadas de febre e sintomatoloxía xeral. Aínda que de orixe descoñecida, pode relacionarse con deprivación corticoidea, infeccións ou algún tóxico irritante. O patrón anular consiste en pústulas dispostas en forma de anel sobre eritema. (5). As pústulas do patrón exantemático maniféstanse logo dunha infección ou a toma dun fármaco. Non se acompaña de ningunha outra sintomatoloxía e regresa despois duns días.

A psoríase pustulosa palmoplantar preséntase con pústulas estériles, placas eritematosas e amarelo-marrónáceas en palmas e plantas. O curso da enfermidade é crónico e pode estar tamén relacionada con infeccións ou estrés. A acrodermatite pustulosa denomínase tamén acrodermatite continua de Hallopeau e consiste en lesións pustulosas en zonas distais de dedos e, menos frecuentemente, en dedas. Poden chegar a invadir unllas (12).

– Psoríase en localizacións especiais:

- A psoríase inversa caracterízase pola afectación dos pregues (26). Xa que non presenta escamadura, é frecuente a infradiagnose a favor de micoses e intertrixes irritantes (12).
- A psoríase do coiro cabeludo preséntase nun 50-80% dos doentes (27). Nun cuarto dos afectados por psoríase, as lesións iniciais aparecen neste lugar (28). As lesións son grosas e están ben demarcadas (29).
- A psoríase na mucosa oral adoita atoparse nas formas máis graves de psoríase (30). Afecta principalmente á lingua, meixelas e enxivas. Pode presentarse tamén como lingua fisurada ou xeográfica (31).
- A psoríase xenital caracterízase pola ausencia de escamas nas lesións. Pode manifestarse en forma de placas ou ser de tipo pustulosa. En mulleres aparecen nos pregues da pel e na zona externa dos labios maiores. En varóns aféctase principalmente o glande (32).
- A afectación ungueal pode estar presente ata no 80% dos casos e en ocasións pode ser a única manifestación de psoríase (33). As posíbeis alteracións descríbense na **táboa número 1**. A psoríase ungueal relaciónase estreitamente con artrite psoriásica (1).

Táboa 1. Alteracións ungueais na psoríase

Alteracións ungueais na psoríase	
SEGMENTO UNGUEAL COMPROMETIDO	SIGNO CLÍNICO
Matriz proximal	Depresións puntiformes (<i>pitting</i>), onicorrexe, liñas de Beau
Matriz intermedia	Leuconiquia
Matriz distal	Onicólise focal, placa ungueal adelgazada, eritema na lúnula
Leito ungueal	Signo da “pinga de aceite” ou do “parche asalmonado”, hiperqueratose subungueal, onicólise, hemorraxias subungueais lineais (en acha)
Hiponiquio	Hiperqueratose subungueal, onicólise
Placa ungueal	Escamadura e destrución ademais doutros cambios secundarios ao sitio específico
Pregues proximal e lateral da unlla	Cambios superpostos á psoríase cutánea

Modificada de Fitzpatrick TB. Dermatología En Medicina General. Ed. Médica Panamericana; 2009. p 182.

- A artrite psoriásica pode desenvolverse ata nun 42% dos doentes afectados por psoríase (34). A afectación articular adoita ir precedida da cutánea e, canto máis grave sexa a psoríase, máis probabelmente xurdirá artrite. Dactilite,

entesopatía e inflamación articular son típicas desta entidade (1). Na **táboa 2** descríbense as diferentes formas clínicas.

Táboa 2. Formas de artrite psoriásica

Formas de artrite psoriásica		
FORMA	PORCENTAXE	CARACTERÍSTICAS
Periférica oligoarticular asimétrica	70%	Afectación de 4 articulacións ou menos, tipicamente asimétrica de pequenas articulacións.
Similar á artrite reumatoide (poliarticular simétrica)	5%	Afectación de 5 ou máis articulacións e semella artrite reumatoide. Factor reumatoide negativo.
Interfalánxica distal	5-12%	Afecta ás articulacións interfalánxicas distais de mans e pés. Asociación con distrofia ungueal.
Mutilante	5-16%	Forma deformante e destrutiva con marcada reabsorción dos ósos ou osteólise. Caracterízase por dedos telescópicos ou en dardo
Espondilite psoriática axial	5%	Afectación inflamatoria de columna vertebral ou da articulación sacroilíaca. O 40% presenta tamén afectación periférica.

Modificada de Sudol-Szopińska I, Matuszewska G, Kwiatkowska B, Pracon G. Diagnostic imaging of psoriatic arthritis. Part I: etiopathogenesis, classifications and radiographic features. J Ultrason. 2016;16(64):65-77.



Figura 3. Psoríase en localizacións especiais. A. Psoríase inversa en embigo. B. Psoríase en coiro cabeludo C. Psoríase ungueal.

3.4 COMORBILIDADES

Actualmente, a psoríase considérase unha enfermidade inflamatoria sistémica con múltiples comorbilidades (35):

- Obesidade: existe maior frecuencia de obesidade dentro da poboación psoriásica (36). Adicionalmente, a gravidade de psoríase é maior en pacientes cun IMC superior a 30. Nos doentes con psoríase leve, a prevalencia de obesidade acadada o 14%. A porcentaxe de obesidade ascende a un 34% en psoríase moderada e ata o 66% en psoríase grave. (37). A obesidade parece comportarse como un factor de risco para o desenvolvemento de psoríase (38). O estado proinflamatorio e o exceso de produción de citocinas inflamatorias presentes na obesidade, estarían tamén implicadas na fisiopatoloxía da psoríase (35).
- Síndrome metabólico: existe unha predisposición para síndrome metabólico entre os doentes psoriásicos (39). O síndrome metabólico, pola súa banda, incrementa a morbimortalidade destes doentes (20).
- Hipertensión e diabetes: tanto a hipertensión arterial como a diabetes ocorren máis frecuentemente en persoas con psoríase en comparación coa poboación xeral. Pódese relacionar a severidade da doenza cunha maior prevalencia de hipertensión e diabetes. Porén, non se atopou un claro mecanismo fisiopatolóxico que explique ditas asociacións, aínda que diversos estudos consideran que o continuo estado inflamatorio, ou o exceso de produción de angiotensina II, radicais libres de osíxeno ou endotelina-1 poderían estar implicados. Así mesmo, comprobouse que as complicacións vasculares da diabetes son máis prevalentes en doentes psoriásicos.
- Enfermidade arteriosclerótica: o padecer psoríase incrementa o risco de sufrir calquera tipo de patoloxía arteriosclerótica, tanto infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular ou vasculopatía periférica. (35). Os adultos xoves con psoríase grave presentan un risco incrementado para infarto de miocardio con respecto á poboación san (40). Existe tamén unha asociación positiva entre a maior cronicidade da psoríase e a presenza de risco cardiovascular (41). Unha vez máis, o mecanismo patoxénico non está ben comprendido. Posíbeis hipóteses que explicarían esta relación inclúen a maior presenza de factores de risco cardiovascular entre os doentes con psoríase, e o estado inflamatorio que comparten estas patoloxías (42). Algúns estudos apuntan a que o tratamento da psoríase con metotrexato ou con inhibidores do TNF- α reducen significativamente a incidencia de eventos cardiovasculares (43).
- Cancro: existe unha maior incidencia de tumores entre a poboación con psoríase. Os tipos máis frecuentes son os tumores cutáneos non melanocíticos, os linfomas e as neoplasias pulmonares (44). O tratamento da psoríase xoga quizais un papel importante na malignización celular. A terapia cun medicamento psoraleno e exposición a radiación ultravioleta (UV) A (PUVA) relaciónase coa presenza de tumores cutáneos. Os fármacos sistémicos aumentan a incidencia de síndromes linfoproliferativos. Recentemente, unha revisión sistemática da literatura conclúe que os novos fármacos biolóxicos non se asocian a un aumento de cancro nos doentes con psoríase (45).
- Enfermidades autoinmunes: atopouse asociación entre psoríase e outras enfermidades autoinmunes que inclúen alopecia areata, enfermidade celíaca, esclerose sistémica, enfermidade de Crohn, vitíligo ou tiroiditis autoinmune (35, 46). Traballos recentes relacionan a psoríase cun aumento do risco para padecer penfigoide ampoloso (47, 48).

- Enfermidade renal crónica: a psoríase semella aumentar o risco de padecer enfermidade renal crónica moderada ou grave. Máis, canto máis severa é a psoríase (49).
- Fígado graxo non alcólico: esta patoloxía é moi frecuente entre os doentes con psoríase, chegando a afectar a un 50% deles (50). Atópase máis relacionada con aqueles que son tratados con fármacos sistémicos (35).
- Problemas psicosociais: a psoríase afecta á esfera psicosocial, podendo ocasionar baixa autoestima, problemas sexuais, ansiedade, depresión e comportamento suicida (51). A magnitude desta problemática é similar á experimentada por doentes con depresión, cancro, diabetes ou patoloxía cardíaca (52). A relación entre psoríase e depresión maior foi fundamente estudada (53–55). A resposta ao tratamento é peor en persoas con estrés psicolóxico (56).
- Alcolismo: aínda que os estudos epidemiolóxicos non son totalmente concluíntes, parece existir relación entre o consumo de alcol e a aparición dunha psoríase (14, 35).
- Tabaquismo: a incidencia de psoríase entre os doentes fumadores é o dobre que entre os non fumadores (13).

3.5 EVOLUCIÓN E GRAVIDADE

3.5.1 Evolución

A psoríase en placas é unha doenza de tipo crónico. No curso evolutivo poden existir períodos sen lesións, descritos ata nun 50% dos doentes. A duración das remisións oscila entre un ano e varias décadas. O mecanismo das regresións espontáneas é descoñecido.

A psoríase en gotas adoita ser autolimitada, incluso sen tratamento, e non estenderse máis de catro meses. Sen embargo, o seu padecemento fai ao doente máis propenso a desenvolver unha psoríase en placa.

As formas de psoríase eritrodérmica e pustulosa xeneralizada, teñen un peor prognóstico, con tendencia á cronificación e un curso máis grave (5).

3.5.2 Gravidade

Para analizar a gravidade da psoríase o índice máis empregado é o PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*). O PASI valora a superficie corporal afectada e a severidade das lesións. O resultado é unha cifra entre 0 e 72. Canto máis alto sexa o resultado, máis grave será a psoríase.

Táboa 3. *Psoriasis Area and Severity Index*

<i>Psoriasis Area and Severity Index</i>	
Eritema (E)	Puntuación
Ningún	0
Leve	1
Moderado	2
Marcado	3
Moi marcado	4
Induración (I)	Puntuación
Ningunha	0
Leve	1
Moderada	2
Marcada	3
Moi marcada	4
Escamadura (D)	Puntuación
Ningunha	0
Leve	1
Moderada	2
Marcada	3
Moi marcada	4
Superficie corporal afectada (por rexión corporal)	Puntuación
<10%	1
10-29%	2
30-49%	3
50-69%	4
70-89%	5
90-100%	6
Cálculo*	
$PASI = 0,1(E+I+D)c + 0.2(E+I+D)ms + 0.3(E+I+DI)t + 0.4 (E+I+D)mi$	

*Dado que a cabeza, os membros superiores, o tronco e os membros inferiores corresponden aproximadamente a un 10%, 20%, 30% e 40% da superficie corporal respectivamente, o cálculo do PASI inclúe un factor de corrección por área afecta.

A: área corporal afectada; D: escamadura; E: eritema; c: cabeza; I: induración; mi: membros inferiores; ms: membros superiores; t: tronco.

Modificada de Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):563-9.

Con frecuencia na literatura médica, e como medida de efectividade dos tratamentos, faise referencia a PASI50, PASI75, PASI90 ou PASI100. Isto indica unha mellora do 50%, 75%, 90% ou 100%, respectivamente, con respecto ao PASI basal (57).

Cabe mencionar o BSA (*Body Surface Area*), que se mide utilizando como referencia a man do doente. A superficie que ocupa dita área equivale a un 1% da superficie corporal total. A psoríase leve afecta a menos do 3% da superficie, a moderada entre o 3 e o 10% e a grave máis do 10% (58).

Outros índices de valoración da psoríase son o PGA (*Physician Global Assessment*), o NAPSÍ (*Nail Psoriasis Severity Index*) ou o DLQI (*Dermatology Life Quality Index*). O PGA fai unha valoración global de todas as lesións puntuando entre 0 (enfermidade mínima) e 6 (enfermidade grave). O NAPSÍ mide especificamente a afectación ungueal. O DLQI avalía o impacto da enfermidade na calidade de vida (59–61).

A “regra dos 10 de Finlay” permite determinar a gravidade da psoríase empregando o BSA, o PASI e o DLQI. Así, segundo Finlay, estaremos ante unha psoríase grave se o doente ten un PASI>10, un BSA>10 ou un DLQI>10 (62).

Valéndonos destes índices, pódese clasificar á psoríase en tres graos segundo a súa gravidade. Sen embargo, existen diferentes definicións para cada grao de gravidade segundo os diferentes autores, e por conseguinte, aspectos que se superpoñen. É por isto frecuente atopar divisións máis sinxelas en dous grupos (leve e moderada-grave) (57). As definicións para cada categoría de gravidade de psoríase amósanse na **táboa 4** (63, 64).

Táboa 4. Clasificación da psoríase segundo a súa gravidade

Clasificación da psoríase segundo a súa gravidade	
PSORÍASE LEVE	<ul style="list-style-type: none"> – BSA > 10 – PASI < 10 – DLQI < 10 – Non hai afectación en zonas visíbeis – Os síntomas asociados son inexistentes ou leves
PSORÍASE MODERADA-GRAVE	<ul style="list-style-type: none"> – PASI > 10 – BSA > 10 – DLQI > 10 – Necesidade previa de terapia sistémica convencional, biolóxicos ou fototerapia – Afectación de zonas visíbeis con impacto funcional o psicosocial – Presenza de artrite psoriásica, psoríase eritrodérmica, pustular xeneralizada ou localizada con afectación funcional ou psicosocial

BSA: *Body Surface Area*; DLQI: *Dermatology Life Quality Index*; PASI: *Psoriasis Area and Severity Index*.

3.6 DIAGNOSE

A diagnose da psoríase é fundamentalmente clínica. Para facermos unha correcta diagnose precísase unha historia clínica completa con antecedentes tanto persoais como familiares e tratamentos presentes e pasados. A exploración física debe ser minuciosa e describir a forma clínica, así como cuantificar a extensión corporal das lesións. Tamén se debe detectar a presenza de onicopatía. Por último, é necesario precisar a presenza ou ausencia de artropatía psoriásica.

Nos casos nos que se propoñan tratamentos sistémicos, debe realizarse unha analítica completa con hemograma, bioquímica con perfís hepático, renal e lipídico, ouriños, seroloxías para VIH, hepatite B e hepatite C e anticorpos antinucleares. É tamén preciso descartar a presenza de tuberculose (20) mediante a proba de tuberculina (PT) ou realizando técnicas de IGRA (*interferon-gamma release assays*) (65).

En canto á biopsia, non adoita ser necesaria, a excepción de casos máis atípicos que ofrezan dúbidas diagnósticas, sendo mester descartar outras patoloxías que se inclúen na súa diagnose diferencial (**táboa 5**) (5).

A histoloxía dunha lesión típica de psoríase comprende:

- Hiperplasia da epiderme, con acantose (aumento do grosor de estrato espiñoso), hiperqueratose paraqueratósica (aumento do grosor da capa córnea, con retención de núcleos de queratinocitos) e hipogranulose (adelgazamento do estrato granuloso).
- Cambios vasculares: os capilares dérmicos atópanse dilatados nos espazos papilares e máis próximos á superficie do normal.
- Infiltrado inflamatorio composto por linfocitos, macrófagos e polimorfonucleares. Os neutrófilos liberan gránulos e agrúpanse formando cúmulo na capa espiñosa. Estes cúmulo denomínanse pústulas esponxiformes de Kogoj. No momento en que se produce a migración cara o estrato córneo, pasan a denominarse microabscesos de Munro (1).

Táboa 5. Diagnose diferencial de psoriase

Diagnose diferencial de psoriase	
Psoriase vulgar	Eccema numular Linfoma cutáneo de células T (LCCT) <i>Pitiríase rubra pilaris</i> Dermatofitose
Psoriase en gotas	Pitiríase rosada Secundarismo luético Pitiríase liquenoide crónica Lique plano
Psoriase eritrodérmica	LCCT Eccema atópico <i>Pitiríase rubra pilaris</i> Toxicodermia
Psoriase pustulosa xeneralizada	Dermatose pustulosa subcórnea Impetixe Pénfigo foliáceo Pustulose exantemática
Psoriase pustulosa localizada	Eccema sobreinfectado Micose Eccema dishidrótico
Psoriase invertida	Dermatite seborreica Intertrix candidiásico Dermatofitose Eritrasma Pénfigo benigno crónico familiar
Psoriase do coiro cabeludo	Dermatite seborreica Lupus eritematoso discoide crónico

Modificada de Ferrándiz C. Dermatología clínica 4a ed. Barcelona: Elsevier España 2014. p 135.

3.7 TRATAMENTO

A psoriase pode ser tratada con fármacos tópicos, fototerapia ou terapia sistémica.

3.7.1 Tratamentos tópicos

Son o tratamento de elección na enfermidade limitada. É posíbel a súa utilización como coadxuvantes nas formas moderadas e graves. Nestes casos, os fármacos tópicos

poden contribuír á redución da dose dos fármacos sistémicos, así como a unha mellora clínica e, incluso, psicolóxica do suxeito tratado.

- Emolientes: unha boa hidratación cutánea reduce a sintomatoloxía da doenza e contribúe a previr o fenómeno de Koebner. Recoméndanse vaselinas e cremas espesas.
- Corticosteroides tópicos: o seu efecto deriva das súas propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas e inmunosupresoras (66). Unha longa aplicación temporal pode provocar atrofia cutánea (2), polo que é preciso empregar o corticoide coa potencia axeitada para cada rexión cutánea. Así pois, en cara e pregues os corticoides recomendados son os de baixa potencia. Porén, en coiro cabeludo e rexións extensoras poden empregarse corticoides máis potentes (66). Nos brotes agudos a dose recomendada é de 1 aplicación diaria cunha duración de 2-4 semanas. Como mantemento, aplicaranse entre dúas e tres veces á semana (20).
- Análogos da vitamina D (calcitriol, calcipotriol e tacalcitol): o seu mecanismo de acción consiste en frear a hiperplasia queratinocítica (1). Os principais efectos secundarios son a irritación e sensación de queimo na pel (20). O calcitriol semella ter unha menor incidencia de eventos adversos, polo que debe ser de elección para o tratamento das zonas máis sensíbeis (67). O efecto terapéutico dos análogos de vitamina D é superior se se usan en combinación con corticoides tópicos (66).
- Retinoides tópicos: o único retinoide que obtén resultados satisfactorios no tratamento psoriásico é o tazaroteno. Actúa formando enlaces con receptores de ácido retinoico e, desta maneira, normaliza a proliferación e diferenciación de queratinocitos (1). A súa aplicación produce irritación cutánea, o que pode ser contrarrestado co uso simultáneo dun corticoide tópico (68). Sen embargo, recentemente, este fármaco deixou de comercializarse en España (69).
- Inhibidores da calcineurina: son o tacrolimus e o pimecrolimus. Actúan inhibindo a calcineurina e, con ela, o factor nuclear NFAT (do inglés *nuclear factor of activated – cells*), cuxa última misión é activar os linfocitos T. O seu uso redúcese a áreas sensíbeis tales como cara e zonas intertrixinosas (5).
- Alcatrán de hulla: foi un produto moi utilizado tradicionalmente. Está dispoñíbel en múltiples presentacións tales como champú, crema, loción, unguento e aceite. Ten efecto antiinflamatorio e antiproliferativo (66).
- Antralina: é tamén denominada ditranol. Actúa contra a hiperproliferación queratinocítica. Provoca irritación cutánea, polo que non debe ser usado en cara e flexuras (20).

3.7.2 Fototerapia

O mecanismo de acción da fototerapia implica a inhibición dos linfocitos T epidérmicos a través da súa apoptose (5). Non debe combinarse co tratamento con ciclosporina, xa que pode incrementar o risco de cancro cutáneo (2). Os principais efectos secundarios son o envellecemento da pel, aumento do risco de cancro cutáneo e erupcións solares.

- UVB de banda ancha (290-320 nm): está indicado en psoríase extensa. A posoloxía habitual é de tres sesións semanais ata alcanzar a regresión das lesións (66).
- UVB de banda estreita (311 nm): este tipo de fototerapia supera en efectividade á banda ancha, sendo a máis frecuentemente empregada en práctica clínica diaria. Está indicada para a psoríase en placa, en pauta de tres sesións por semana (66).
- Fotoquimioterapia (PUVA): consiste na exposición a radiación ultravioleta A (lonxitude de 320-400 nm) en combinación co fármaco psoraleno, que se pode administrar vía oral ou de forma tópica (a través de baño). No PUVA oral o doente toma 8-metoxipsoraleno e posteriormente recibe a dose de radiación UVA nas dúas horas seguintes. Na modalidade de baño, disólvense o psoraleno nunha bañeira na que o doente permanece durante 15-30 minutos antes de pasar á radiación. As sesións deben repetirse dúas ou tres veces por semana ata alcanzar regresión. O PUVA baño (ou PUVA tópico) é o tipo de fototerapia que se emprega en psoríase localizada palmoplantar cando non responde aos tratamentos tópicos habituais. O tratamento con PUVA gaña en efectividade con respecto á UVB ao alcanzar rexións dérmicas máis profundas. É tamén unha radiación máis segura para queimaduras (66).

Antes do inicio da fototerapia con UVB ou UVA é aconsellábel calcular a dose eritematóxena mínima (DEM) ou a dose fototóxica mínima (MPD), respectivamente. Este valor permitirá comezar coa dose máis adecuada ao fototipo do doente (5).

3.7.3 Terapia sistémica

Estes fármacos son o segundo chanzo no tratamento da psoríase moderada-grave. Pódense clasificar en fármacos clásicos, novos fármacos non biolóxicos, e fármacos biolóxicos (20).

3.7.3.1 Fármacos sistémicos clásicos

Neste grupo atópanse axentes inmunosupresores (metotrexato e ciclosporina) ou análogos da vitamina A (acitretina).

- O metotrexato é un fármaco antagonista do ácido fólico (66) que actúa contra os linfocitos T presentes na fisiopatoloxía da psoríase. É empregado como fármaco de primeira liña dentro da terapia sistémica (1). A onicopatía e a artrite psoriásica responden tamén a metotrexato. Pode ser administrado vía oral, subcutánea, intramuscular ou intravenosa. A pauta consiste en doses semanais, comezando con 10-15 mg e aumentando *a posteriori* segundo a resposta clínica (66). Débese prestar especial atención á súa hepatotoxicidade (9). Aconséllase combinar con ácido fólico para reducir complicacións hematolóxicas ou mellorar os efectos adversos gastrointestinais (5).
- A ciclosporina, como inhibidor da calcineurina, actúa tamén sobre os linfocitos T (66). Adminístrase por vía oral diariamente, habitualmente durante períodos de 3-4 meses. Produce nefrotoxicidade e hipertensión arterial que deben ser controladas estreitamente (9).

- A acitretina é un análogo da vitamina A, que frea a hiperqueratose (1). A psoríase pustulosa xeneralizada e a eritrodérmica presentan moi boa resposta á terapia con acitretina (5). Adminístrase por vía oral con frecuencia diaria (20). Existe a posibilidade de terapia conxunta de acitretina con fototerapia, cunha boa eficacia e tolerancia (70). Ten efectos secundarios teratoxénicos, que persisten ata dous anos despois de suspender o fármaco. Isto supón unha limitación para a súa utilización en mulleres de idade fértil (2).

3.7.3.2 Novos fármacos non biolóxicos

- O apremilast foi comercializado en 2016. É unha molécula pequena que se administra por vía oral e inhibe a enzima fosfodiesterasa 4 (71). Silenciando esta enzima, elimínase a produción de citocinas relacionadas coa patoxenia da psoríase. Está indicado en aqueles doentes non respondedores ou con contraindicacións a outros tratamentos sistémicos. Pode producir diarrea ao inicio do tratamento, que vai ser tolerada posteriormente (66).
- O dimetilfumarato é un éster do ácido fumárico comercializado en España dende 2018 (ver **anexo III**). Modula a expresión de linfocitos T, promove a apoptose ou interfere na regulación das reaccións de óxido-redución celular (72). Debe administrarse por vía oral en doses progresivas. Pode acadar reducións do PASI de en torno ao 80%. Pode producir síntomas gastrointestinais, rubefacción, cefaleas, linfopenia ou insuficiencia renal aguda (5).

3.7.3.3 Fármacos biolóxicos

Estas novas moléculas demostraron resultados moi superiores ao metotrexato no tratamento da psoríase moderada e grave (1), ao mesmo tempo que son ben tolerados e teñen un adecuado perfil de seguridade (66). A continuación, recóllense na **táboa 6** os aspectos relevantes das diferentes moléculas dispoñíbeis.

Táboa 6. Fármacos biolóxicos aprobados para o tratamento da psoríase ou artrite psoriásica

Fármacos biolóxicos aprobados para o tratamento da psoríase ou artrite psoriásica						
Fármaco	Aprobación	Mecanismo de acción	Vía	Indicacións	Posoloxía	Eficacia (% de PASI75)
Etanercept (Proteína de fusión)	2004	Anti-TNF- α	SC	Ps, APs	50 mg 2 veces por semana durante 12 semanas + 50mg unha vez por semana ata un período máximo de 24 semanas	56 ^a ás 24 semanas (dose de 25mg 2 veces por semana)
Infliximab (Ac monoclonal quimérico)	2005	Anti-TNF- α	IV	Ps, APs	5 mg/kg en semanas 0, 2 e 6 e logo cada 8 semanas	82,2 ^b ás 24 semanas
Adalimumab (Ac monoclonal humanizado)	2007	Anti-TNF- α	SC	Ps, APs	80 mg como dose inicial, 40 mg na seguinte semana e despois 40 mg cada 2 semanas	70,9 ^b ás 16 semanas
Ustekinumab (Ac monoclonal humanizado)	2009	Anti-IL-12, Anti-IL-23	SC	Ps, APs	Dose inicial: 45 mg en semana 0, seguida dunha dose de 45mg en semana 4 e, despois, unha cada 12 semanas	71 ás 26 semanas (dose de 45mg) 79 ás 26 semanas (dose de 90mg)
Secukinumab (Ac monoclonal totalmente humano)	2015	Anti-IL-17A	SC	Ps	300 mg unha vez por semana en semanas 0, 1, 2, 3 e 4, seguidos de 300 mg cada 4 semanas	71,6 ^a ás 12 semanas (dose de 150mg); 81,6 ^a ás 12 semanas (dose de 300mg) 77,4 ás 16 semanas (dose de 150mg); 86,1 ás 16 semanas (dose de 300mg)
Ixekizumab (Ac monoclonal humanizado)	2018	Anti-IL-17A	SC	Ps, APs	160 mg en semana 0, seguida de 80 mg en semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12. Posteriormente, administraranse 80 mg cada 4 semanas	82,6 ^b ás 12 semanas (80mg cada 4 semanas) 89,1 ^b ás 12 semanas (80mg cada 2 semanas)
Guselkumab (Ac monoclonal totalmente humano)	2018	Anti-IL-23 subunidade p19	SC	Ps. APs en investigación	100 mg en semanas 0 e 4 e logo cada 8 semanas	86,3 ^b ás 20 semanas 91,2 ^b ás 48 semanas

^a p < 0,0001 comparado con placebo; ^b p < 0,001 comparado con placebo.

Ac: anticorpo; APs: artrite psoriásica;; mg: miligramos; Ps: psoríase; SC: subcutánea; IV: intravenosa.

Modificada de Kasper DL. Harrison. Principios de medicina interna. Vol I 19a. ed.. Mexico: McGraw-Hill Interamericana; 2016. p 348.

Aprobación, posoloxía e eficacia engadidas segundo ficha técnica de cada fármaco (ver **anexo III**).

Debe ser mencionado o efalizumab, un anticorpo monoclonal humanizado que inhibe a resposta dos linfocitos T mediante a inhibición da proteína CD11a (5). Foi autorizado no Estado español no ano 2004 e suspendido de comercialización no 2009. O motivo da súa retirada foi a aparición de catro casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva entre os doentes tratados con este fármaco (73).

O principal efecto secundario destas terapias biolóxicas son as infeccións. Os estudos indican que o risco de infección non é superior para os tratamentos biolóxicos en comparación cos fármacos sistémicos clásicos (74).

A elección do tipo de tratamento a levar a cabo debe facerse en base á gravidade da doenza. Con este propósito, clasifícase a psoríase en leve e moderada-grave (66). Outros conceptos a ter en conta antes de asignar unha terapia ou outra son a idade do doente, o tipo de psoríase, tratamentos previos e doenzas concomitantes (como VIH) (9) (**figura 4**).

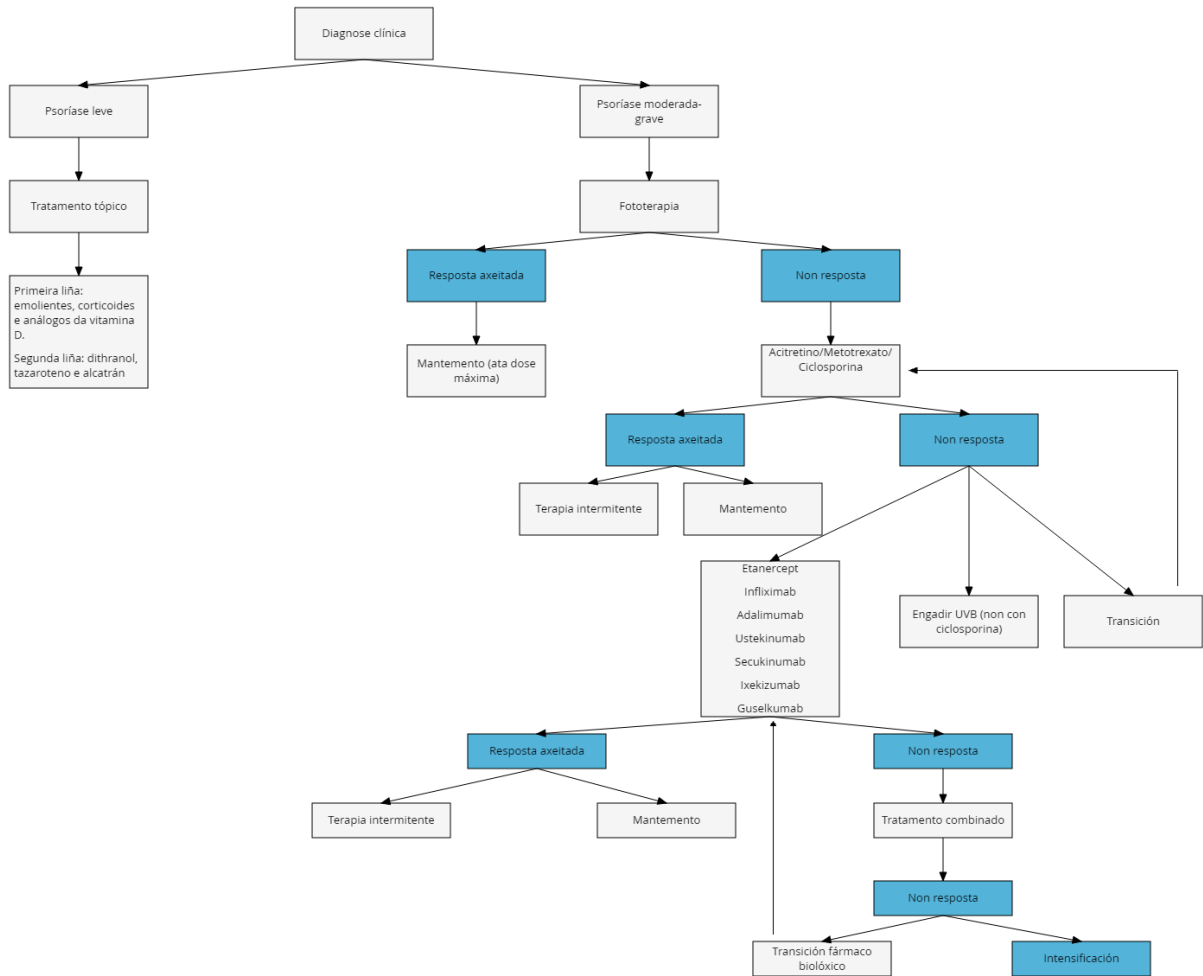


Figura 4. Algoritmo terapéutico de psoríase

Modificado de Fitzpatrick TB. Dermatología En Medicina General 7a ed Madrid: Médica Panamericana; 2009. p 176 e Jiménez Gómez N, Ballester Martínez MA, Pérez Gala S, Gárate Ayastuy MT. Psoriasis. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 2014;11(47):2764-73.

4 Xustificación e obxectivos

- Xustificación do estudo: a introdución dos fármacos biolóxicos no arsenal terapéutico da psoríase supuxo unha mellora significativa no control desta enfermidade. Incluso aqueles doentes con psoríase grave, refractaria ou xeneralizada, logran con estes tratamentos mellorías superiores ao 75% con respecto ao estado basal. Parece pois lóxico pensar, que paralelamente á comercialización e dispoñibilidade destes fármacos, ocorra una diminución no número de hospitalizacións por esta causa. Sen embargo, até o de agora, existen moi poucos estudos que relacionen estas dúas variábeis.
- Obxectivos: o obxectivo principal foi describir a evolución temporal dos ingresos por psoríase. Como obxectivo secundario pretendeuse determinar se a comercialización

dos fármacos biolóxicos para o tratamento desta doenza ten algún impacto na incidencia das hospitalizacións.

5 Material e métodos

5.1 DESCRICIÓN DO ESTUDO

Deseñouse un estudo descritivo transversal realizado no servizo de Dermatoloxía do Complexo Hospitalario Universitario de Pontevedra (CHUP).

O CHUP é un hospital de terceiro nivel que dá cobertura a un área de 300000 habitantes. Neste centro, o servizo de Dermatoloxía conta con zona de consultas externas, planta de hospitalización e quirófano. Dentro das consultas externas existen áreas especializadas; unha delas é a consulta monográfica de psoríase. Nesta consulta realízase a valoración e seguimento dos doentes con esta dermatose, fundamentalmente daqueles con enfermidade moderada-grave ou localizada en áreas especiais, que requiren tratamento sistémico ou fototerapia.

Os doentes con psoríase que precisan ingreso proceden do servizo de Urxencias, ao que acoden por brotes agudos xeneralizados ou con afectación do estado xeral; ou das consultas externas (fundamentalmente da consulta monográfica de psoríase), por mor dunha psoríase xeneralizada ou con mal control a pesares dun tratamento adecuadamente pautado. A práctica totalidade dos doentes que ingresan a través do servizo de Urxencias, son así mesmo pacientes xa seguidos na consulta monográfica.

A poboación de estudo constituírona os doentes de todas as idades diagnosticados de psoríase, que precisaron ingreso no servizo de Dermatoloxía motivado por esta enfermidade. Excluíronse os doentes con psoríase que ingresaron no servizo de Dermatoloxía por un motivo diferente á psoríase, así como os que foron hospitalizados nun servizo diferente a Dermatoloxía.

Os datos, totalmente anonimizados, foron proporcionados polo servizo de Documentación do CHUP.

5.2 VARIÁBEIS E DEFINICIÓNS

Variábel principal:

- Número de ingresos por psoríase por ano (período 1996 – 2018, ámbolos dous incluídos).

O período de estudo foi o comprendido entre xaneiro de 1996 e decembro de 2018. Seleccionáronse estas datas debido a que no ano 2004 foi comercializado o primeiro fármaco biolóxico aprobado para psoríase (etanercept). A partires de aí, foi aumentando progresivamente o número de axentes biolóxicos dispoñíbeis. Non se contaba no servizo de Documentación con datos anteriores ao ano 1996, polo que este foi o punto de corte temporal inicial.

Así mesmo, recolléronse as seguintes variábeis dos doentes incluídos:

- Xénero: xénero do doente descrito de maneira binaria (muller/home).
- Idade: expresada en anos (número enteiro).
- Data de ingreso: ano no que o doente ingresa en formato aaaa.
- Número de ingreso: ao existiren doentes que requiriron máis dun ingreso, indicouse con número ordinal se se trataba do primeiro ou segundos ingresos.
- Diagnose principal ao ingreso: recolleuse esta variábel para garantir que a psoríase fose o motivo principal do ingreso. Todos os doentes incluídos no estudo debían cumprir este requisito.
- Duración do ingreso: expresado en días (número enteiro).

Co obxectivo de describir a evolución temporal dos ingresos por psoríase calculáronse os ingresos por ano en valor absoluto (número enteiro) así como a modo de taxa por 100000 habitantes-ano.

Para determinar se a comercialización dos fármacos biolóxicos influenciou a tendencia temporal dos ingresos, correlacionouse dita tendencia coas datas de aparición no mercado dos diferentes tratamentos biolóxicos (etanercept: ano 2004, infliximab: ano 2005; adalimumab: ano 2007; ustekinumab: ano 2009; secukinumab: ano 2015; ixekizumab: ano 2018). O fármaco biolóxico guselkumab non foi tido en conta debido á súa recente comercialización no noso país (febreiro de 2019). Para poder facer comparacións, establecéronse os seguintes períodos (**figura 5**):

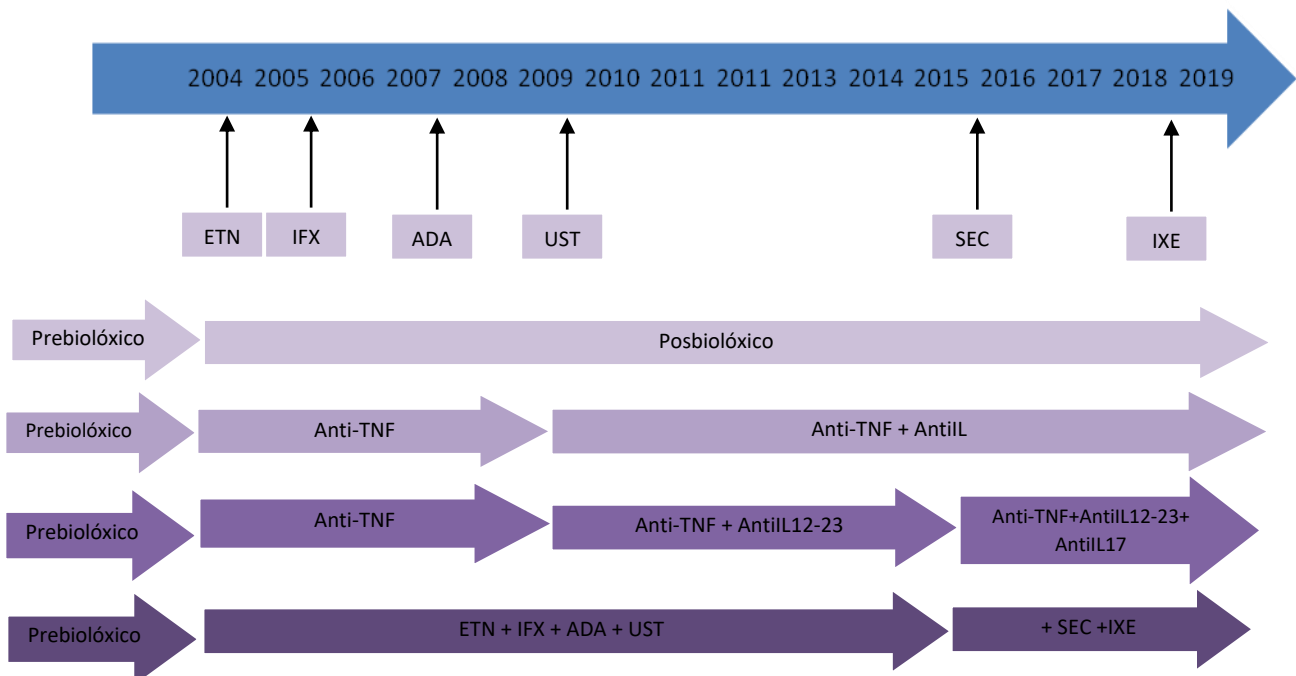


Figura 5. Períodos temporais segundo a comercialización dos distintos fármacos biolóxicos

ADA: adalimumab; ETN: etanercept; IFX: infliximab; IXE: ixekizumab; SEC: secukinumab; UST: ustekinumab.

- Dende o ano 1996 ata o 2004, fronte aos anos 2005 a 2018: comparación entre período prebiolóxico (antes da comercialización destes fármacos) e posbiolóxico (desde a comercialización destes fármacos).
- Dende o ano 1996 ata o 2004, fronte aos anos 2005 a 2015 e 2016 a 2018: comparación entre período prebiolóxico, período no que se empregan anti-TNF (etanercept, infliximab, adalimumab) e anti-IL12/23 (ustekinumab), e o período máis recente no que se engaden os fármacos anti-IL17 (ixekizumab e secukinumab).
- Dende o ano 1996 ata o 2004, fronte aos anos 2005 a 2009, e 2010 a 2018: comparación entre período prebiolóxico, período con anti-TNF, e un terceiro período no que engaden os anti-IL (anti-IL12/23 e anti-IL17).
- Dende o ano 1996 ata o 2004, fronte aos anos 2005 a 2009, 2010 a 2015 e 2016 a 2018: comparación entre período prebiolóxico, período con só anti-TNF, período con anti-TNF e anti-IL12/23, e un derradeiro período no que se conta, ademais con anti-IL17.

O efalizumab non se especificou nesta clasificación debido á súa suspensión no ano 2009. O período no que este fármaco foi dispensable coincide coa etapa onde só estaban dispoñíbeis os fármacos anti-TNF.

Coa intención de valorar se existían diferencias entre as tendencias temporais dos ingresos por psoríase, e as tendencias temporais dos ingresos médicos por outras causas e dos ingresos cirúrxicos (xa que nestes últimos non inflúe a presenza dos fármacos biolóxicos) recolléronse as taxas de ingresos anuais no servizo de Dermatoloxía, nos seguintes grupos:

- Número de ingresos totais por ano: expresado en taxa por 100000 habitantes-ano.
- Número de ingresos médicos por ano: expresado en taxa por 100000 habitantes-ano.
- Número de ingresos cirúrxicos por ano: expresado en taxa por 100000 habitantes-ano.
- Número de ingresos totais, excluindo psoríase, por ano: expresado en taxa por 100000 habitantes-ano.
- Número de ingresos médicos, excluindo psoríase, por ano: expresado en taxa por 100000 habitantes-ano.

5.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variábeis cuantitativas describíronse coa media a desviación estándar. As variábeis cualitativas describíronse coa frecuencia e a porcentaxe. Empregouse a proba Chi-cuadrado para comparar variábeis cualitativas. Para observar as diferencias das variables cuantitativas nos diferentes períodos utilizáronse os test de Man-Whitney ou Kruskal-Wallis. Elaboráronse modelos de regresión segmentada para determinar a evolución das taxas por 100000 habitantes. O nivel alpha utilizado nas análises foi 0,05 (significativo o valor-p menor de 0,05). Os *software* seleccionados foron o SPS versión 19 e R versión 6.0.

5.4 ASPECTOS ÉTICOS

Os datos obtidos para a súa análise foron anónimos con carácter irreversíbel en todo momento. O Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de Galicia autorizou a realización

deste estudo. Solicitáronse así mesmo os permisos pertinentes para traballar coa base de datos para a elaboración deste Traballo de Fin de Grao (TFG) (**Anexo I e Anexo II**).

As imaxes clínicas incluídas neste TFG foron recollidas despois de obter o consentimento explícito do doente.

6 Resultados

6.1 DESCRIPCIÓN DA POBOACIÓN DE ESTUDO

No período do estudo os ingresos por psoríase representaron o 8,7% con respecto ao total das hospitalizacións no servizo de Dermatoloxía (**figura 6**).

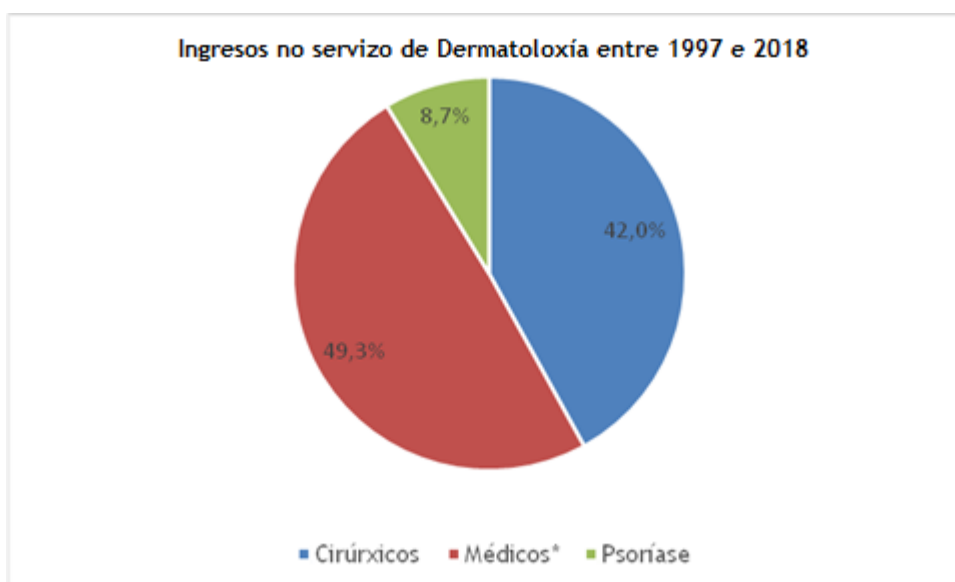


Figura 6. Ingresos no servizo de Dermatoloxía entre 1997 e 2018

*Ingresos médicos excluindo psoríase.

Nesta gráfica os datos son os relativos aos ingresos totais comprendidos entre o ano 1997 e o 2018, xa que aínda que se coñecía o dato de ingresos por psoríase no ano 1996, non se proporcionaron os datos relativos aos ingresos por motivos diferentes á psoríase correspondentes ao ano 1996.

Rexistráronse datos de 442 doentes (33,3% mulleres, idade media 55,7 anos) que precisaron un total de 509 ingresos. O 87,6% dos pacientes ingresaron nunha única ocasión, mentres que o 12,4% restante requiriron dous ou máis ingresos.

Na **táboa 7** amósanse os datos descritivos considerando o total das hospitalizacións.

Táboa 7. Doentes con psoríase que precisaron hospitalización. Características da poboación de estudo (n=509)

Doentes con psoríase que precisaron hospitalización. Características da poboación de estudo (n=509)		
Xénero	Muller	32,8% (167/509)
	Varón	67,2% (342/509)
Idade		55,5 ± 17,0
Número de ingreso	Primeiro	82,8% (442/509)
	Segundo	10,2% (55/509)
	Terceiro	2,2% (11/509)
	Cuarto	0,2% (1/509)
Duración do ingreso (media ± DE)		11,2 ± 8,8

%; porcentaxe; DE: desviación estándar.

6.2 EVOLUCIÓN DO NÚMERO DE INGRESOS E A ESTANCIA MEDIA

A evolución temporal dos ingresos por psoríase por ano amósanse nas **figuras 7 e 8**.



Figura 7. Número de ingresos por psoríase en cada ano

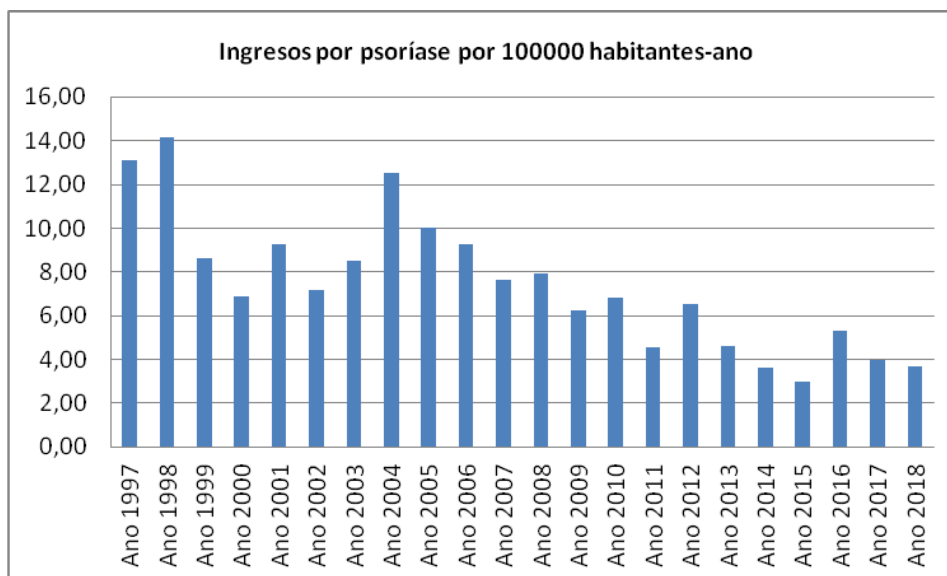


Figura 8. Ingresos por psoriase por 100000 habitantes-ano

O maior número de ingresos ocorreu no ano 1998 (41 hospitalizacións), e o menor (9 hospitalizacións), no ano 2015. Nestes anos observouse tamén a maior e menor taxa de ingresos (14,2 hospitalizacións por 100000 habitantes-ano no ano 1998, e 3,0 hospitalizacións por 100000 habitantes-ano no 2015).

A regresión segmentada indicou un cambio significativo na tendencia temporal da taxa de ingresos por 100000 habitantes-ano a partires do ano 2004. A partir do 2004 diminúe progresivamente a devandita taxa (**figura 9**).

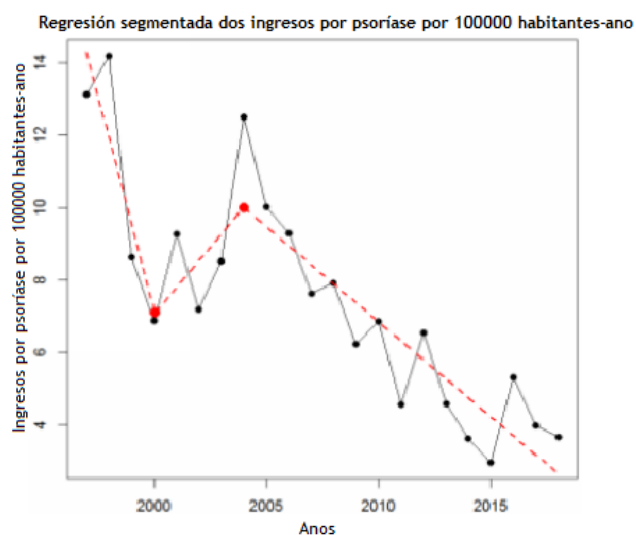


Figura 9. Regresión segmentada dos ingresos por psoriase por 100000 habitantes-ano

Pendente da recta do terceiro segmento: -0,52; valor $p=0,002$.

Tanto a taxa de ingresos anuais como a estancia media foron analizadas segundo os grupos de comparación previamente establecidos (ver material e métodos).

Na **figura 10** amósase a evolución temporal do número de ingresos por 100000 habitantes-ano nos diferentes grupos de comparación.

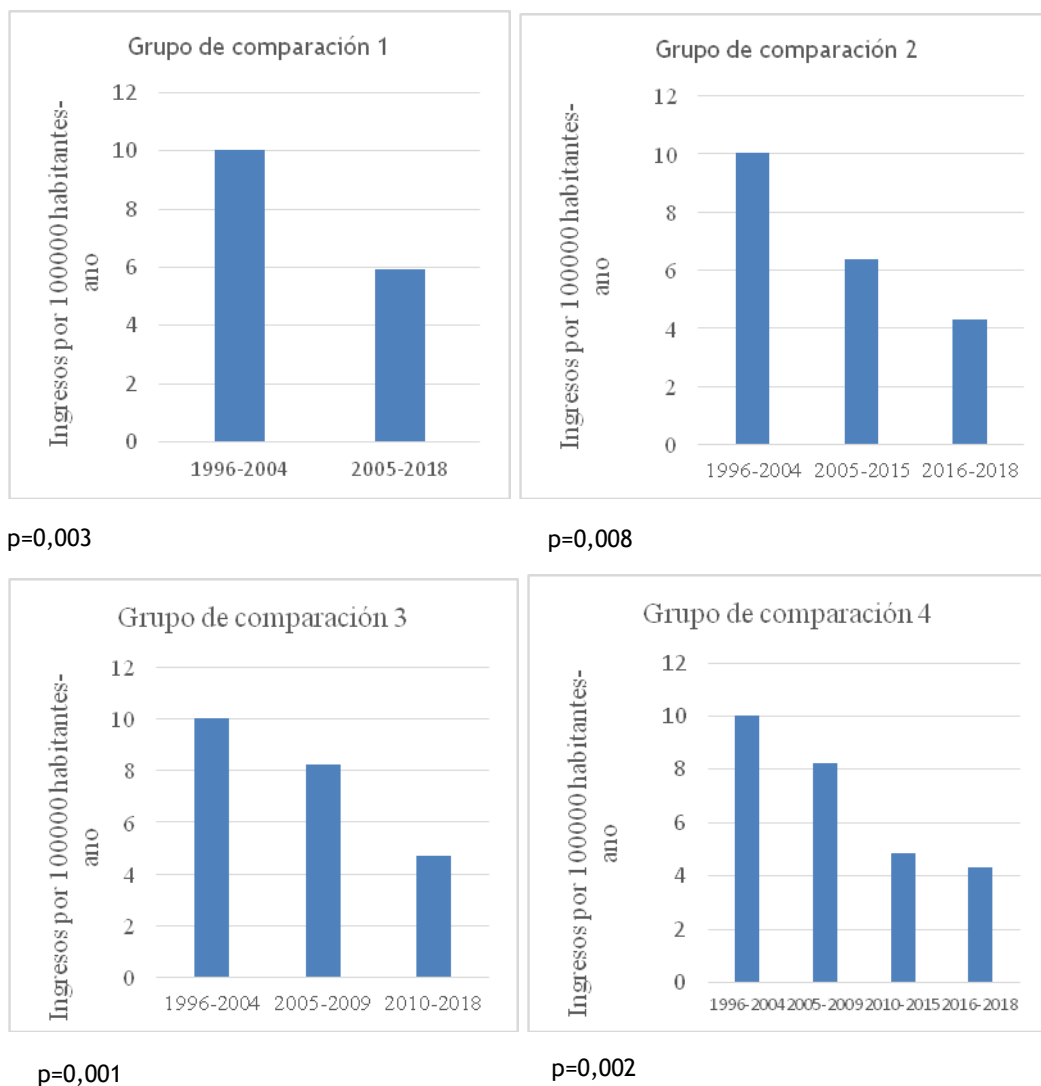


Figura 10. Ingresos por 100000 habitantes-ano nos grupos de comparación establecidos

Grupo de comparación 1: prebiolóxico vs. posbiolóxico; grupo de comparación 2: prebiolóxico vs. (antiTNF+antiIL12/23) vs. (antiTNF+antiIL12/23+antiIL17); grupo de comparación 3: prebiolóxico vs. antiTNF vs. (antiTNF+antiIL); grupo de comparación 4: prebiolóxico vs. antiTNF vs. (antiTNF+antiIL-12/23) vs. (antiTNF+antiIL-12/23+anti17).

En todos os casos observouse unha diminución progresiva e significativa do número de ingresos por 100000 habitantes-ano ao longo dos sucesivos períodos temporais.

A taxa media de ingresos por psoríase por 100000 habitantes-ano descendeu significativamente desde 10,0 no período prebiolóxico a 5,9 no período posbiolóxico. Este

descenso foi igualmente significativo nas restantes divisións temporais establecidas (**figura 10, grupos de comparación 2, 3 e 4**), situándose os valores correspondentes ao período máis recente en torno a 4 ingresos por 100000 habitantes-ano.

Tamén a estancia media diminuíu significativamente ao longo do tempo, para todos os grupos de comparación establecidos (**figura 11**).

A estadía media no período prebiolóxico foi de 12,9 días. No período posbiolóxico diminuíu significativamente a 9,5 días. Na división temporal nos segmentos 1996-2004, 2005-2015 e 2016-2018, evidenciouse un descenso significativo entre o primeiro e o segundo segmento, estabilizándose no terceiro. Na comparación entre os anos 1996-2004, 2005-2009, 2010-2015 e 2016-2018, a estadía aumenta no último tramo en 1 día. A diminución da estadía media foi progresiva dende o primeiro ata o derradeiro tramo cando se consideraron os segmentos 1996-2004 (12,9 días), 2005-2009 (10,3 días) e 2010-2018 (8,6 días).

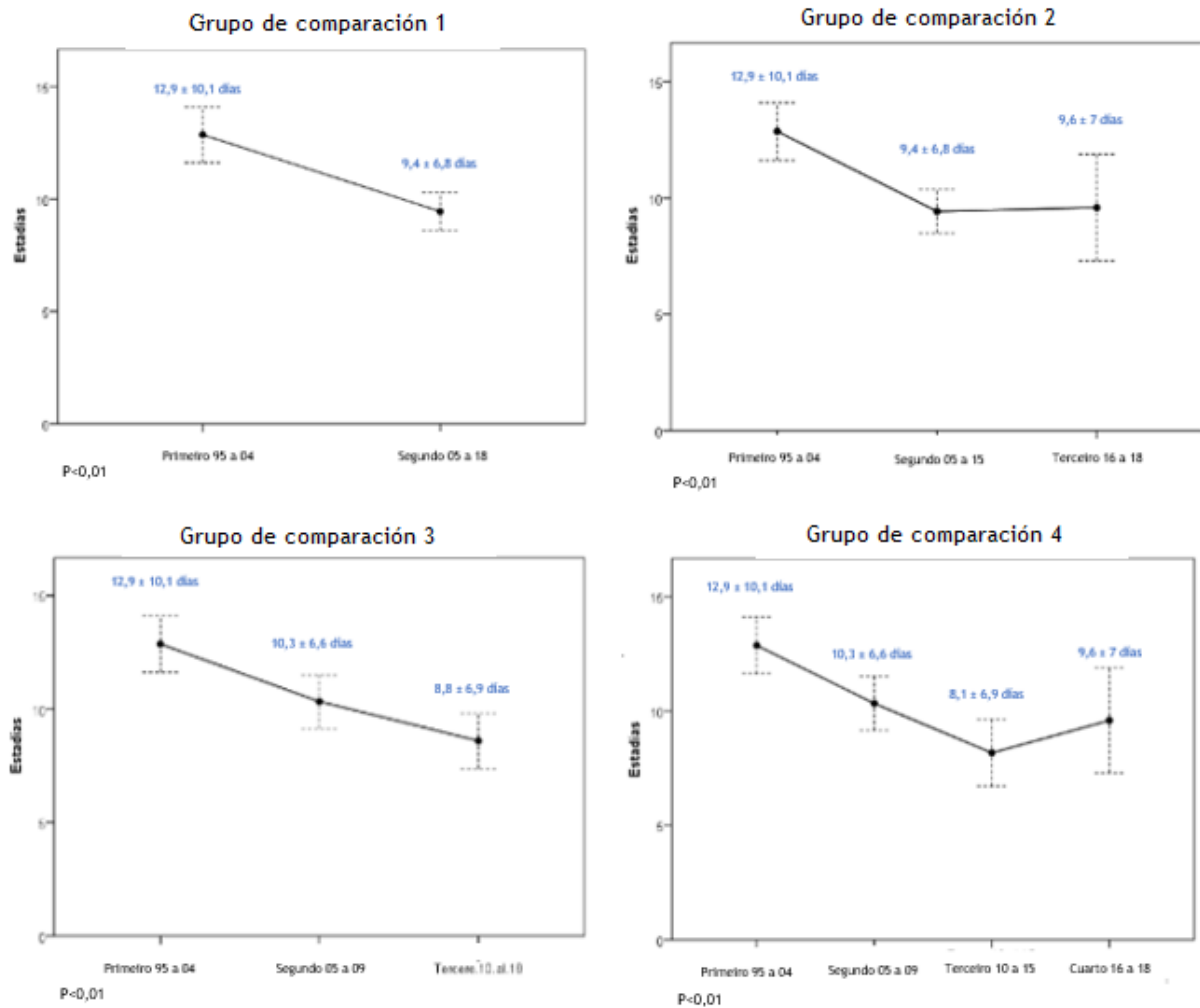


Figura 11. Estancia media nos diferentes grupos de comparación

Grupo de comparación 1: prebiolóxico vs. posbiolóxico; grupo de comparación 2: prebiolóxico vs. (antiTNF+antiIL12/23) vs. (antiTNF+antiIL12/23+antiIL17); grupo de comparación 3: prebiolóxico vs. antiTNF vs. (antiTNF+antiIL); grupo de comparación 4: prebiolóxico vs. antiTNF vs. (antiTNF+antiIL-12/23) vs. (antiTNF+antiIL-12/23+anti17).

6.3 EVOLUCIÓN DO NÚMERO DE INGRESOS POR TODAS AS CAUSAS

Nas seguintes figuras (**figuras 12 e 13**) amósase a evolución temporal dos ingresos por 100000 habitantes-ano no servizo de Dermatoloxía por todas as causas, por causas médicas e por causas cirúrxicas.

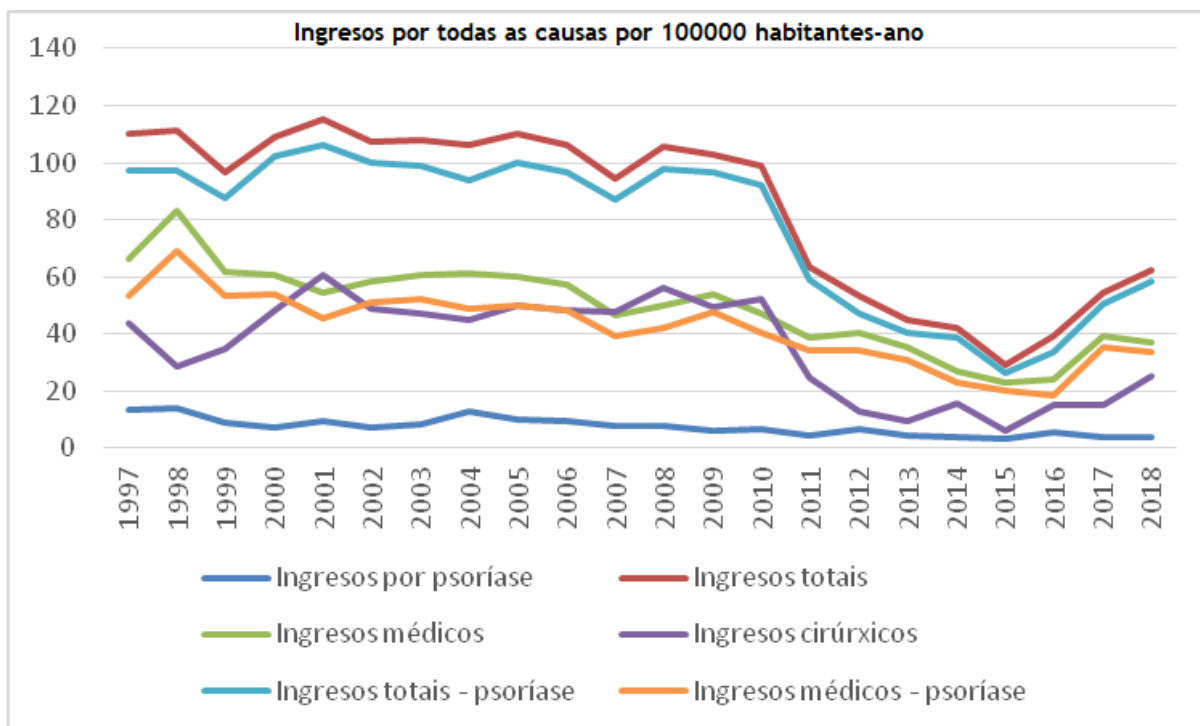


Figura 12. Ingresos por todas as causas por 100000 habitantes-ano

Ingresos totais: todos os ingresos incluíndo psoriase; ingresos médicos: todos os ingresos médicos incluíndo psoriase (e excluindo cirúrxicos); ingresos totais - psoriase: todos os ingresos excluindo psoriase; ingresos médicos - psoriase: todos os ingresos médicos excluindo os de psoriase (e excluindo cirúrxicos).

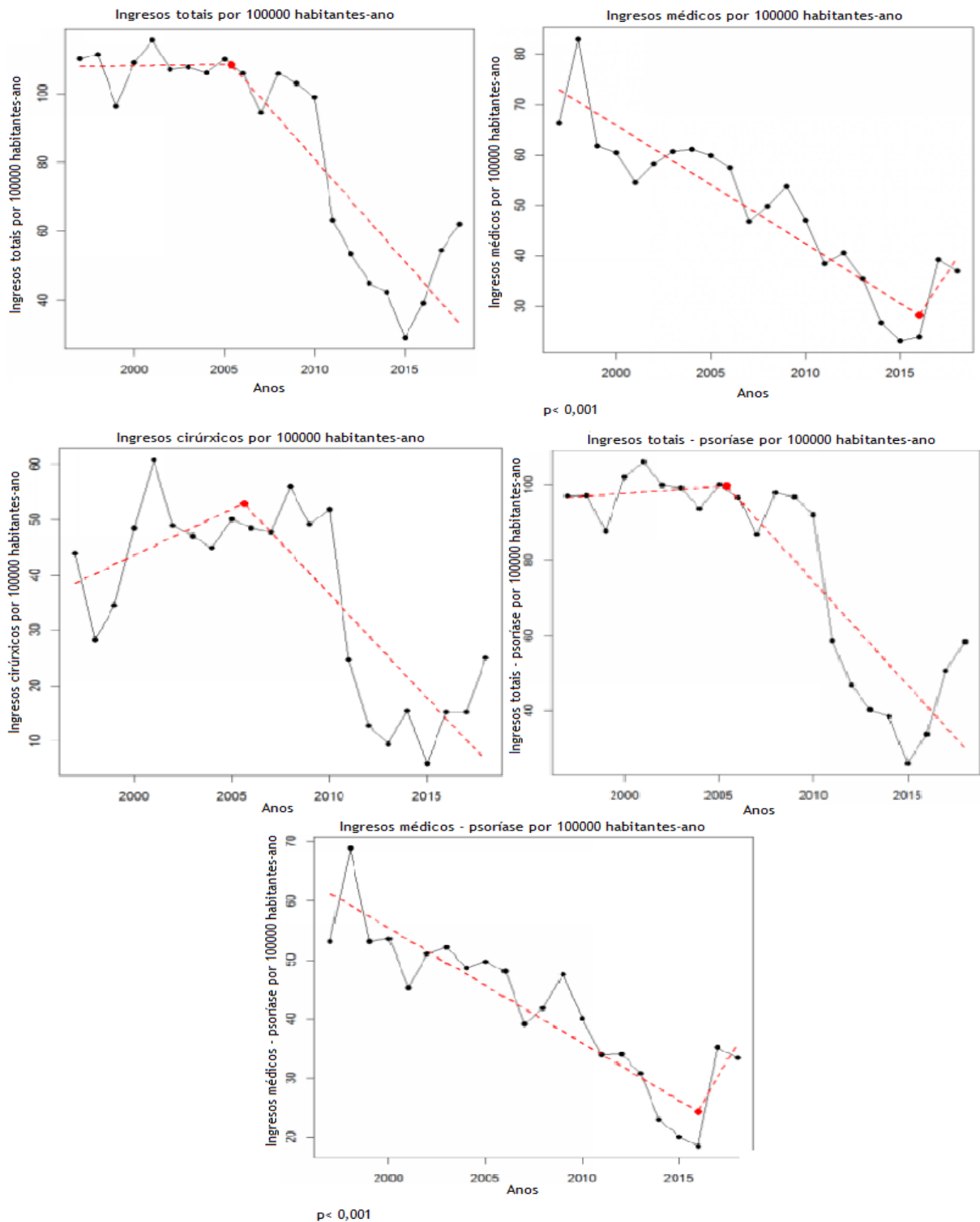


Figura 13. Regresión segmentada da taxa de ingreso por 100000 habitantes-ano por todas as causas

Ingresos totais: todos os ingresos incluíndo psoriase; ingresos médicos: todos os ingresos médicos incluíndo psoriase (e excluindo cirúrxicos); ingresos totais - psoriase: todos os ingresos excluindo psoriase; ingresos médicos - psoriase: todos os ingresos médicos excluindo os de psoriase (e excluindo cirúrxicos).

Atopouse unha diminución dos ingresos por todas as causas ao longo do período estudado. Só no caso de ingresos médicos (pendente da recta do primeiro segmento: -2,35) e

médicos excluindo psoríase (pendente da recta do primeiro segmento: -1,94) o modelo de regresión segmentada amosou resultados significativos ($p < 0,01$). En canto aos ingresos totais, cirúrxicos e totais excluindo psoríase, as pendentes da recta do segundo segmento foron -5,95, -3,76 e -5,52, respectivamente.

7 Discusión

Na poboación estudada neste TFG evidenciouse unha tendencia descendente no número de hospitalizacións por psoríase no período avaliado. Observouse unha diminución progresiva e significativa tanto do número de hospitalizacións como da estadía media, dende a irrupción dos fármacos biolóxicos.

Diversos estudos demostraron que a introdución das terapias biolóxicas utilizadas para tratar a psoríase en doentes con enfermidade moderada-grave melloraron os resultados dos fármacos clásicos a curto e a medio prazo. Mais existen poucos traballos que investiguen a relación entre o aumento do uso destes fármacos e a posíbel diminución dos ingresos por psoríase (75).

Na literatura científica abórdouse este tema maioritariamente dende o punto de vista doutras especialidades que contan con fármacos biolóxicos no seu arsenal terapéutico, como Gastroenteroloxía ou Reumatoloxía. En doentes con enfermidade inflamatoria intestinal, a tendencia de hospitalizacións non sufriu ningún descenso nas últimas décadas nos Estados Unidos (76, 77). Referidos ás enfermidades reumáticas, tres estudos demostran un descenso na frecuencia de ingresos dende a implantación da terapia anti-TNF (78–80).

En canto á psoríase, as investigacións coas que se poden establecer comparacións son escasas. Dous traballos realizados por dermatólogos europeos e un terceiro, por dermatólogos israelís, describen a evolución temporal dos ingresos nesta dermatose.

Un estudo observacional retrospectivo avaliou a diferenza de custo sanitario entre as terapias sistémicas convencionais e os fármacos biolóxicos. Seguiu a 76 doentes dun hospital londiniense con diagnose de psoríase moderada-grave durante os doce meses anteriores e un mínimo de seis meses despois do inicio da terapia biolóxica. O estudo foi realizado entre 2003 e 2008 e incluíu aos mesmos suxeitos na etapa biolóxica e na posbiolóxica. Recolleron datos demográficos dos doentes, historial de medicación e pormenorizouse o uso que fixeron de todos os recursos sanitarios nese tempo. Cuantificaron tamén os gastos totais do hospital nese período, os gastos en medicación e os gastos xerais dos doentes do estudo.

Evidenciouse un aumento do gasto farmacolóxico dende a irrupción no mercado dos fármacos biolóxicos e, paralelamente, unha diminución significativa da frecuencia dos ingresos (que se reduciu en máis do 50%), da estadía media (cun descenso maior do 75%), e do coste asociado a ditos ingresos. Aínda que a metodoloxía difire con este TFG, xa que estes autores avalían aos mesmos pacientes previamente e durante o tratamento biolóxico, os resultados apoian os achados do estudo que se aquí se presenta (81).

Un estudo retrospectivo multicéntrico realizado en nove hospitais de Francia entre os anos 2005 e 2015 analizou 3572 ingresos por psoríase antes e despois do tratamento biolóxico. Os hospitais foron divididos en grupos segundo diferentes criterios: a presenza ou ausencia de consulta diaria sen cita previa, a presenza ou ausencia de polo menos tres consultas por semana adicadas á psoríase, o tipo de hospital (xeral ou universitario), e segundo a presenza de persoal que participase na elaboración de guías europeas sobre o tratamento da psoríase.

No total dos centros, as hospitalizacións aumentaron non significativamente no período posbiolóxico. Analizando cada hospital individualmente, os ingresos aumentaron significativamente en todos os grupos agás nos hospitais xerais, nos que diminuíron significativamente. Pola contra, se para a análise se consideraban só os dous hospitais xerais, observouse un aumento significativo lineal dos ingresos, aumentando só nos tratados con terapia tópica e nos primeiros ingresos, mentres que nos doentes con psoríase en placa, diminuían significativamente.

Destacan dúas principais limitacións neste traballo. En primeiro lugar, todo o período de estudo correspondeu a unha data posterior á comercialización dos fármacos biolóxicos, sen que se establecera un período de comparación anterior no que os fármacos non estivesen dispoñíbeis. Secundariamente, un 15% da poboación de estudo padecía una psoríase pustulosa, que ten un comportamento diferente, xeralmente máis grave que a psoríase crónica en placas, e por tanto puidera ser susceptible dun maior número de hospitalizacións (75).

Un traballo de cohortes israelí, levado a cabo entre os anos 2002 e 2007, analizou a evolución temporal dos ingresos por artrite reumatoide, espondilite anquilosante e artrite psoriásica. Os doentes incluídos habían estar tratados durante polo menos seis meses cun fármaco anti-TNF, comparándose cun período equivalente antes do inicio do tratamento biolóxico. Rexistráronse 735 eventos de hospitalización nos 57 meses: 435 antes do inicio da terapia anti-TNF.

A frecuencia de eventos de hospitalización por todas as causas foi significativamente menor despois da introdución do fármaco anti-TNF (44,2 fronte a 74,2 hospitalizacións por cada 100 doentes-ano) para as tres enfermidades. Atendendo unicamente aos ingresos debidos á exacerbación da doenza, pasouse de 47,5 eventos por 100 doentes-ano antes do tratamento, a 21,9 por 100 doentes-ano logo do inicio do tratamento para as tres doenzas. Se se analizaban os datos das tres entidades por separado, a diminución dos ingresos tamén resultaba significativa (78).

Como referencia á estadía media, un estudo retrospectivo de cohortes holandés realizado entre 2005 e 2009, avaliou os recursos sanitarios consumidos por 67 doentes diagnosticados de psoríase e tratados con terapia biolóxica. Deberon estar tratados durante un mínimo de un ano con terapia biolóxica e debía dispoñerse de datos de polo menos un ano antes do inicio do fármaco. Atopouse unha redución do 64% na estadía media comparando o período prebiolóxico co posbiolóxico. As visitas ao hospital de día diminuíron un 94%. Concluíuse que os custos médicos totais aumentaron significativamente no período posbiolóxico a expensas do aumento do custo farmacolóxico, xa que o custo non farmacolóxico descendeu notabelmente. En seis doentes reduciuse o custo global médico, xa que non precisaron

hospitalización a longo prazo. Como contrapunto, cabe destacar que os autores deste traballo non indican o valor-p dos seus resultados, non sendo posíbel establecer se os datos que aportan contan ou non con significación estatística (82).

En relación ao cálculo do gasto que supoñen os fármacos biolóxicos, deberan tamén analizarse outros custos económicos que se derivan desta enfermidade, como os días de baixa laboral, ou a repercusión na vida diaria tanto persoal como familiar que pode ocasionar un ingreso. Estes factores adicionais non se contemplaron nos traballos previamente citados (81, 82).

Finalmente, un aspecto positivo do estudo presentado neste TFG, é a comparación dos datos relativos á psoríase coa evolución temporal das hospitalizacións por outros motivos, aspecto que non se contemplou nos traballos da literatura médica mencionados. Observouse unha diminución dos ingresos por todas as causas, tanto médicas (incluíndo ou non psoríase no cómputo total), como cirúrxicas. Esta tendencia pode explicarse pola práctica clínica diaria que acostuma cada vez máis a restrinxir os ingresos aos casos máis graves ou con maior afectación do estado xeral, preconizando un manexo ambulatorio sempre que sexa posíbel (83–85). Sen embargo, as diferentes pendentes das regresións segmentarias e a disparidade nos puntos de cambio de tendencia orientan á existencia de outras causas non comúns implicadas.

8 Limitacións

O presente estudo ten unha serie de limitacións.

O número de ingresos incluídos é escaso.

Os datos foron recollidos de modo retrospectivo e segundo a codificación asignada polo servizo de Documentación de acordo á información no informe de alta. Aínda que a codificación non a realiza o dermatólogo responsábel, a diagnose de psoríase atópase especificada no código CIE-10 empregado polo persoal encargado de dita codificación. Así mesmo, ao ter en conta unicamente a información relativa á diagnose principal (primeira das enumeradas no apartado de “diagnose á alta”) contribúese a unha maior fiabilidade dos datos. Sen embargo isto puido omitir a aqueles doentes cuxo ingreso fora motivado pola psoríase, pero o diagnóstico desta dermatose estivese indicado nun segundo lugar no informe de alta. Este segundo suposto é, porén, pouco probábel.

Outro punto que se debe resaltar é que non se analizaron datos dos doentes de modo individualizado, senón no seu conxunto. Así, non se pode saber a tendencia da incidencia de hospitalización antes e despois do tratamento biolóxico no mesmo grupo de doentes.

Finalmente, aínda que se observou asociación significativa entre a aparición dos fármacos biolóxicos e o descenso dos ingresos por ano, non pode ser establecida unha relación causal.

Sería por tanto conveniente realizar análises similares nun maior número de doentes, preferibelmente a través de estudos multicéntricos, para poder confirmar as observacións presentadas.

9 Conclusións

Os ingresos por psoríase descendেন progresivamente, e de xeito significativo, a partir do ano 2004.

Os períodos de comercialización dos fármacos biolóxicos e o maior número de fármacos dispoñíbeis asociáronse significativamente co descenso no número de ingresos anuais por psoríase.

Son precisos máis estudos que inclúan un maior número de doentes así como centros de diferentes áreas xeográficas, para poder demostrar que a introdución da terapia con fármacos biolóxicos ten impacto real sobre a frecuencia dos ingresos por psoríase.

10 Referencias

1. van de Kerkhof, PCM, Nestle, FO. Psoriasis. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer J. *Dermatology*. 3a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012; p. 135–56.
2. Lawley, LP, McCall, CO, Lawley, TJ. Eccema, psoriasis, infecciones cutáneas, acné y otros trastornos cutáneos frecuentes. En: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison. *Principios de medicina interna*. Vol I. 19a ed. Mexico D.F: McGraw-Hill Interamericana; 2016; p. 344–53.
3. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM, Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013; 133(2):377–85.
4. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2014; 105(5):504–9.
5. Gudjonsson, JE, Elder, JT. Psoriasis. En: Wolff K, Godsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. Fitzpatrick, *Dermatología En Medicina General*. Vol 1. 7a ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2009; p. 169–93.
6. Puig L, Julià A, Marsal S. The pathogenesis and genetics of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105(6):535–45.

7. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60(3):394–401.
8. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62(6):979–87.
9. Wolff K, Johnson RA, Saavedra AP. Psoriasis y dermatosis psoriasiformes. En: Wolff K, Johnson RA, Saavedra, AP. Fitzpatrick, atlas de dermatología clínica. 7a ed. Mexico D.F: Mc Graw Hill Education; 2014; p. 49–70.
10. Brandrup F, Holm N, Grunnet N, Henningsen K, Hansen HE. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. *Acta Derm Venereol*. 1982; 62(3):229–36.
11. Ferrandiz C. Dermatosis eritematoescamosas (I). Psoriasis. Eritrodermias. En: Ferrandiz C. *Dermatología clínica*. 4a ed. Barcelona: Elsevier España; 2014; p. 131–9.
12. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of psoriasis. UpToDate [Internet]. [citado 2 Xan 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-psoriasis?search=psoriasis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2.
13. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2014; 170(2):304–14.
14. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000; 25(2):107–10.
15. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Ellis CN. Alcohol intake and treatment responsiveness of psoriasis: a prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 1993; 28(5 Pt 1):730–2.
16. McGowan JW, Pearce DJ, Chen J, Richmond D, Balkrishnan R, Feldman SR. The skinny on psoriasis and obesity. *Arch Dermatol*. 2005; 141(12):1601–2.
17. Bremmer S, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, et al. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63(6):1058–69.
18. El-Boghdady NA, Ismail MF, Abd-Alhameed MF, Ahmed AS, Ahmed HH. Bidirectional Association Between Psoriasis and Obesity: Benefits and Risks. *J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res*. 2018; 38(1):12–9.
19. Munera-Campos M, Balleca F, Carrascosa JM. Paradoxical Reactions to Biologic Therapy in Psoriasis: A Review of the Literature. *Actas Dermo-Sifiliográficas Engl Ed*. 2018; 109(9):791–800.
20. Cabeza Martínez R, Leis Dosil VM, Hernanz Hermosa JV. Protocolo de manejo de los pacientes con psoriasis. En: Molina Ruiz AM, Ruiz de Almirón AC, Borregón Nofuentes

- P, García Gavín J, Santana Moina N. Manual de dermatología para residentes. 1a ed. Barcelona: Editorial Glosa SL; 2011; p. 49–65.
21. Guerreiro-Moura CAG, Assis LH, Góes P, Rosa F, Nunes V, Gusmão ÍM, et al. A Case of Acute Generalized Pustular Psoriasis of von Zumbusch Triggered by Hypocalcemia. *Case Rep Dermatol.* 2015; 7(3):345–51.
 22. Alexopoulos A, Chrousos GP. Stress-related skin disorders. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016; 17(3):295–304.
 23. Schmid-Ott G, Jaeger B, Boehm T, Langer K, Stephan M, Raap U, et al. Immunological effects of stress in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009; 160(4):782–5.
 24. Ko H-C, Jwa S-W, Song M, Kim M-B, Kwon K-S. Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. *J Dermatol.* 2010; 37(10):894–9.
 25. Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol.* 1989; 21(5 Pt 1):985–91.
 26. Guglielmetti A, Conlledo R, Bedoya J, Ianiszewski F, Correa J. Inverse Psoriasis Involving Genital Skin Folds: Successful Therapy with Dapsone. *Dermatol Ther.* 2012; 2(1):15.
 27. Papp K, Berth-Jones J, Kragballe K, Wozel G, Brassinne M de la. Scalp psoriasis: a review of current topical treatment options. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2007; 21(9):1151–60.
 28. Kaur I, Handa S, Kumar B. Natural history of psoriasis: a study from the Indian subcontinent. *J Dermatol.* 1997; 24(4):230–4.
 29. Crowley J. Scalp psoriasis: an overview of the disease and available therapies. *J Drugs Dermatol JDD.* 2010; 9(8):912–8.
 30. Bruce AJ, Rogers RS. Oral psoriasis. *Dermatol Clin.* 2003; 21(1):99–104.
 31. González-Álvarez L, García-Martín JM, García-Pola MJ. Association between geographic tongue and psoriasis: A systematic review and meta-analyses. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* 2019; 48(5):365–72.
 32. Czuczwar P, Stepniak A, Goren A, Wrona W, Paszkowski T, Pawlaczyk M, et al. Genital psoriasis: a hidden multidisciplinary problem - a review of literature. *Ginekol Pol.* 2016; 87(10):717–21.
 33. Grover C, Reddy BSN, Uma Chaturvedi K. Diagnosis of nail psoriasis: importance of biopsy and histopathology. *Br J Dermatol.* 2005; 153(6):1153–8.
 34. Farley E, Menter A. Psoriasis: comorbidities and associations. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr.* 2011; 146(1):9–15.

35. Comorbid disease in psoriasis. UpToDate [Internet]. [citado 2 Xan 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/comorbid-disease-in-psoriasis?search=comorbid%20disease%20in%20psoriasis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
36. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. 2012; 2:e54.
37. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2012; 132(3):556–62.
38. Paller AS, Mercy K, Kwasny MJ, Choon SE, Cordoro KM, Girolomoni G, et al. Association of pediatric psoriasis severity with excess and central adiposity: an international cross-sectional study. *JAMA Dermatol*. 2013; 149(2):166–76.
39. Rodríguez-Zúñiga MJM, García-Perdomo HA. Systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and metabolic syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77(4):657-66.
40. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006; 296(14):1735–41.
41. Egeberg A, Skov L, Joshi AA, Mallbris L, Gislason GH, Wu JJ, et al. The relationship between duration of psoriasis, vascular inflammation and cardiovascular events. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77(4):650-6.
42. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2012; 26(2):3–11.
43. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI, Bagel J, Lebwohl M, Blauvelt A, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70(1):168–77.
44. Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Beatty AO, Gelfand JM. The Risk of Cancer in Patients With Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2016; 152(3):282–90.
45. Garcia-Doval I, Descalzo MA, Mason KJ, Cohen AD, Ormerod AD, Gómez-García FJ, et al. Cumulative exposure to biological therapy and risk of cancer in patients with psoriasis: a meta-analysis of Psonet studies from Israel, Italy, Spain, the U.K. and Republic of Ireland. *Br J Dermatol*. 2018; 179(4):863–71.
46. Furue K, Ito T, Tsuji G, Kadono T, Nakahara T, Furue M. Autoimmunity and autoimmune co-morbidities in psoriasis. *Immunology*. 2018; 154(1):21–7.
47. Phan K, Goyal S, Murrell DF. Association between bullous pemphigoid and psoriasis: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Australas J Dermatol*. 2019; 60(1):23–8.

48. Ho Y-H, Hu H-Y, Chang Y-T, Li C-P, Wu C-Y. Psoriasis is associated with increased risk of bullous pemphigoid: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *J Dermatol.* 2019; 46(7):604–9.
49. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *The BMJ* [Internet]. [citado 5 Xul 2019]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3805477/>.
50. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* 2009; 51(4):758–64.
51. Russo PAJ, Ilchef R, Cooper AJ. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *Australas J Dermatol.* 2004; 45(3):155–9; 60–1.
52. Choi J, Koo JYM. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(2):57-61.
53. Dommasch ED, Li T, Okereke OI, Li Y, Qureshi AA, Cho E. Risk of depression in women with psoriasis: a cohort study. *Br J Dermatol.* 2015; 173(4):975–80.
54. Cohen BE, Martires KJ, Ho RS. Psoriasis and the Risk of Depression in the US Population: National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2012. *JAMA Dermatol.* 2016; 152(1):73–9.
55. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatol Basel Switz.* 2006; 212(2):123–7.
56. Snast I, Reiter O, Atzmony L, Leshem YA, Hodak E, Mimouni D, et al. Psychological stress and psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2018; 178(5):1044–55.
57. Llamas-Velasco M, Cueva P de la, Notario J, Martínez-Pilar L, Martorell A, Moreno-Ramírez D. Moderate Psoriasis: A Proposed Definition. *Actas Dermosifiliogr.* 2017; 108(10):911–7.
58. Horn EJ, Fox KM, Patel V, Chiou C-F, Dann F, Lebwohl M. Are patients with psoriasis undertreated? Results of National Psoriasis Foundation survey. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57(6):957–62.
59. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician’s Global Assessment. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51(4):563–9.
60. Rich P, Scher RK. Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49(2):206–12.
61. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994; 19(3):210–6.

62. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol.* 2005; 152(5):861–7.
63. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011; 303(1):1–10.
64. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM, Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2016; 30(2):1–18.
65. Mir Viladrich I, Daudén Tello E, Solano-López G, López Longo FJ, Taxonera Samsó C, Sánchez Martínez P, et al. Documento de consenso sobre la prevención y el tratamiento de la tuberculosis en pacientes candidatos a tratamiento biológico. *Arch Bronconeumol.* 2016; 52(1):36–45.
66. Treatment of psoriasis in adults. UpToDate [Internet]. [citado 14 Feb 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-psoriasis-in-adults?search=psoriasis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
67. Ortonne JP, Humbert P, Nicolas JF, Tsankov N, Tonev SD, Janin A, et al. Intra-individual comparison of the cutaneous safety and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and calcipotriol 50 microg g(-1) ointment on chronic plaque psoriasis localized in facial, hairline, retroauricular or flexural areas. *Br J Dermatol.* 2003; 148(2):326–33.
68. Gollnick H, Menter A. Combination therapy with tazarotene plus a topical corticosteroid for the treatment of plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1999; 140 (54):18–23.
69. Zorac 0,05% gel. Centro de Información de Medicamentos - CIMA [Internet]. [citado 13 Xuñ 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=61862>.
70. Lebwohl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, Zanolli M, et al. Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45(4):544–53.
71. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol.* 2018; 19(1):23–32.
72. Mrowietz U, Asadullah K. Dimethylfumarate for psoriasis: more than a dietary curiosity. *Trends Mol Med.* 2005; 11(1):43–8.
73. Suspensión de Comercialización de Efalizumab (Raptiva®). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - AEMPS [Internet]. [citado 27 Xuñ 2019]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2009/NI_2009-03_raptiva.htm.

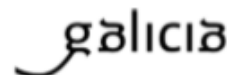
74. Garcia-Doval I, Cohen AD, Cazzaniga S, Feldhamer I, Addis A, Carretero G, et al. Risk of serious infections, cutaneous bacterial infections, and granulomatous infections in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents versus classic therapies: Prospective meta-analysis of Psonet registries. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(2):299-308–16.
75. Polivka L, Oubaya N, Bachelez H, Paul C, Richard MA, Beylot-Barry M, et al. Trends in hospitalization rates for psoriasis flares since the introduction of biologics: a time series in France between 2005 and 2015. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(11):1920–9.
76. Bewtra M, Su C, Lewis JD. Trends in hospitalization rates for inflammatory bowel disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2007; 5(5):597–601.
77. Pant C, Anderson MP, Deshpande A, Grunow JE, O'Connor JA, Philpott JR, et al. Trends in hospitalizations of children with inflammatory bowel disease within the United States from 2000 to 2009. *J Investig Med Off Publ Am Fed Clin Res*. 2013; 61(6):1036–8.
78. Zisman D, Haddad A, Hashoul S, Laor A, Bitterman H, Rosner I, et al. Hospitalizations of Patients Treated with Anti-Tumor Necrosis Factor- α Agents — A Retrospective Cohort Analysis. *J Rheumatol*. 2013; 40(1):16–22.
79. Armstrong DJ, McCausland EMA, Wright GD. The impact of anti-TNF- α therapy on the nature of service provision. *Rheumatology*. 2006; 45(1):112–112.
80. Listing J, Brandt J, Rudwaleit M, Zink A, Sieper J, Braun J. Impact of anti-tumour necrosis factor α treatment on admissions to hospital and days of sick leave in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(12):1670–2.
81. Fonia A, Jackson K, Lereun C, Grant DM, Barker JNWN, Smith CH. A retrospective cohort study of the impact of biologic therapy initiation on medical resource use and costs in patients with moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2010; 163(4):807–16.
82. Driessen RJB, Bisschops LA, Adang EMM, Evers AW, Van De Kerkhof PCM, De Jong EMGJ. The economic impact of high-need psoriasis in daily clinical practice before and after the introduction of biologics. *Br J Dermatol*. 2010; 162(6):1324–9.
83. Tamborero Cao G. Comentario: Hospitalizaciones inadecuadas: un nuevo reto para la atención primaria. *Aten Primaria*. 2003; 31(1):16–7.
84. Cáliz Peña O. Hospitalizaciones prevenibles por condiciones sensibles al cuidado ambulatorio en cinco hospitales de la red pública de Bogotá 2006-2008. *Rev EAN*. 2009; (67):95–106.
85. Díaz-Gegúndez M, Paluzie G, Sanz-Ballester C, Boada-Mejorana M, Terré-Ohme S, Ruiz-Poza D. Evaluación de un programa de intervención en residencias geriátricas para reducir la frecuentación hospitalaria. *Rev Esp Geriátria Gerontol*. 2011; 46(5):261–4.

11 Anexos

11.1 ANEXO I



Secretaría Técnica
Comité Autonómico de Ética da Investigación de Galicia
Secretaría Xeral, Consellería de Sanidade
Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tel: 881546425. Correo-e: ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE PONTEVEDRA-VIGO-OURENSE

María Asunción Verdejo González, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 23/10/2018 el estudio:

Título: Hospitalización en pacientes con psoriasis: evolución temporal

Versión: Versión 1

Promotor: Queila Rodríguez Jato

Investigador: Queila Rodríguez Jato

Código de Registro: 2018/441

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registro y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un **dictamen FAVORABLE** para la realización del citado estudio.

Y HACE CONSTAR QUE:

1. El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense cumple tanto en su composición, como en sus procedimientos normalizados de trabajo, los requisitos legales vigentes.
2. La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense es:
 - **D. Alfonso Casas Losada (Presidente)**. Médico especialista en Psiquiatría.
 - **D^a. Iria Aparicio Rodríguez (Vicepresidenta)**. Médica especialista en Obstetricia y Ginecología.
 - **D^a. Asunción Verdejo González (Secretaria)**. Médica Especialista en Farmacología Clínica.
 - **D. Víctor del Campo Pérez (Secretario Suplente)**. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
 - **D^a. Marisol Aira Quintela**. Médica Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
 - **D. Jorge Luis Arias Otero**. Licenciado en Físicas.
 - **D^a. María de las Mercedes Guerra García**. Farmacéutica de Atención Primaria.
 - **D. Adolfo Paradela Carreiro**. Farmacéutico de Atención Especializada.
 - **D^a. María Eva Pérez López**. Médica Especialista en Oncología Médica.
 - **D^a. María Ponte García**. Licenciada en Derecho.
 - **D. Juan Carlos Rodríguez García**. Médico Especialista en Medicina Interna.
 - **D^a. Cristina Torreira Banzas**. Médica Especialista en Análisis Clínicos.
 - **D^a. Miriam Vázquez Campo**. Diplomada Universitaria de Enfermería.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda.

En Vigo, la Secretaría del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Pontevedra-Vigo-Ourense



11.2 ANEXO II

05/11/18

A/A Dirección del C.H.U de Pontevedra.

Solicitamos el permiso para utilizar el registro de datos asignado al proyecto de investigación "Hospitalización en pacientes con psoriasis: evolución temporal", con el motivo de "fines de docencia/investigación".

Este registro de datos se ha obtenido tras la revisión y autorización por parte del Comité de Ética de la Investigación de Galicia, del siguiente estudio de investigación:

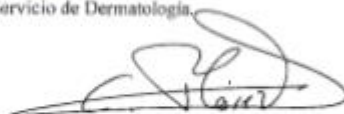
- Título: "Hospitalización en pacientes con psoriasis: evolución temporal".
- Promotor: Queila Rodríguez Jato
- Investigadores colaboradores: Ana Batalla Cebey, Ángeles Flórez Menéndez
- Tipo de estudios: otros (descriptivo transversal).
- Código de registro: 2018/441.
- Informe favorable (23/10/18) (se adjunta informe).

Los datos han sido aportados por el servicio de documentación, como "datos anonimizados de modo totalmente irreversible".

Se desea utilizar esta base de datos para el Trabajo de Fin de Grado de la alumna de 6º curso del grado de Medicina, Alessia Ruibal Pereira (DNI 77418181C).

Atentamente,


Ana Batalla Cebey
Servicio de Dermatología.


VºBº Dra. Ángeles Flórez Menéndez

VºBº Dirección C.H.U Pontevedra (I.S.G.I. Pontevedra-Salnés)


Alicia Fernández-Arribas
Directora de Procesos Asistenciais

11.3 ANEXO III

As fichas técnicas dos fármacos dimetilfumarato, etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab e guselkumab foron consultadas nas páxinas da internet da Axencia Española de Medicamentos e Produtos Sanitarios (AEMPS) e da *European Medicines Agency* (EMA) nos seguintes enlaces:

- https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171201004/FT_1171201004.html
- https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99126013/FT_99126013.html
- https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/99126013/FT_99126013.html
- https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/03256001/FT_03256001.html
- https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160715135582/anx_135582_es.pdf
- https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114980004/FT_114980004.html
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/taltz-epar-product-information_es.pdf
- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_es.pdf