



## **Universidad de Zaragoza**

Máster en Iniciación a la Investigación en Medicina

### **Trabajo Fin de Máster**

---

**Efectividad y seguridad de apremilast en la práctica clínica real en pacientes con psoriasis moderada-grave en placas en sector sanitario Zaragoza III.**

---

Servicio de Dermatología  
**Hospital Clínico Universitario Lozano**  
**Blesa**

Curso académico  
2020-2021

**Investigador Principal:**  
Sara Pilar Martínez Cisneros

**Director:**  
Mariano Ara Martín

**Tutor Clínico:**  
Pablo Villagrasa Boli

1.	Resumen	1
2.	Introducción	5
2.1	Psoriasis	5
2.2	Factores genéticos	5
2.3	Factores desencadenantes	6
2.4	Patogenia	6
2.5	Formas clínicas	7
2.6	Anatomía Patológica	9
2.7	Diagnóstico	10
2.8	Tratamiento	10
2.8.1	Tratamientos tópicos.	10
2.8.2	Fototerapia	11
2.8.3	Tratamientos sistémicos	11
2.8.4	Inmunomoduladores dirigidos	11
2.9	Apremilast	13
2.9.1	Mecanismo de acción	13
2.9.2	Farmacocinética y administración.	13
2.9.3	Eficacia terapéutica en apremilast en psoriasis en placas	14
2.9.4	Otros usos apremilast	14
2.9.5	Seguridad y tolerabilidad de apremilast	15
2.9.6	Posición actual de apremilast en el manejo de psoriasis.	16
3.	Objetivos	17
3.1	Objetivo principal	17
3.2	Objetivos secundarios	17
4.	Material y métodos	18
4.1	Diseño y población.	18
4.2	Criterios de inclusión y exclusión.	18
4.2.1	Criterios de inclusión	18
4.2.2	Criterios de exclusión	19
4.3	Recogida de datos y registro de la información	19
4.4	Variables recogidas durante el estudio.	20
4.4.1	Variables demográficas	20
4.4.2	Variables en relación a comorbilidades	20
4.4.3	Variables en relación con enfermedad psoriásica	21
4.5	Análisis estadístico de los datos obtenidos	22
4.6	Solicitud de valoración por parte del Comité de Ética de la Investigación de Aragón.	22
4.7	Financiación.	23
4.8	Aspectos éticos	23

5.	Resultados	24
5.1	Descripción de la muestra	24
5.1.1	Características demográficas y de estilo de vida	24
5.1.2	Comorbilidades	25
5.1.3	Duración psoriasis	28
5.1.4	Tratamiento previo con fármacos sistémicos	28
5.1.5	Tratamiento previo con fármacos biológicos	29
5.1.6	Interrupción tratamiento con apremilast	31
5.1.7	Efectos adversos	32
5.1.8	Duración tratamiento con apremilast	32
5.1.9	PASI, BSA, DLQI y PGA medios	33
5.2	Descripción de la efectividad de apremilast	34
5.2.1	Disminución de gravedad de la enfermedad a lo largo del tiempo en pacientes en tratamiento con apremilast.	34
5.2.2	Relación entre el peso y valores PASI/BSA/DLQI/PGA basales y en medidas sucesivas <sup>36</sup>	
5.2.3	Relación entre IMC y valores PASI/BSA/DLQI/PGA basales y medidas sucesivas.	36
5.2.4	Relación entre HTA y valores PASI/BSA/DLQI/PGA basales y medidas sucesivas.	37
5.2.5	Relación entre diabetes y valores PASI/BSA/DLQI/PGA basales y medidas sucesivas.	37
5.2.6	Relación entre dislipemia y valores PASI/BSA/DLQI/PGA basales y medidas sucesivas.	38
5.2.7	Relación entre hígado graso y valores PASI/BSA/DLQI/PGA basales y medidas sucesivas.	38
5.2.8	Relación entre tabaquismo y valores PASI/BSA/DLQI/PGA basales y medidas sucesivas.	39
5.3	Resumen de los hallazgos	42
6.	Discusión	43
7.	Conclusiones	49
8.	Conflicto de intereses	50
9.	Autor de correspondencia	50
10.	Agradecimientos	50
11.	Bibliografía	51
12.	Anexos	56

# 1. Resumen

## Introducción

Apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa IV (PDE4) capaz de modular la cascada inflamatoria de la psoriasis moderada grave y artritis psoriásica aprobado en Europa desde 2015. En los ensayos clínicos realizados: ESTEEM 1 y ESTEEM 2 se demostró la superioridad del fármaco frente a placebo en psoriasis en placas moderada-grave. Sin embargo, se requieren más datos en la práctica clínica habitual. Por ello, se consideró conveniente ampliar el conocimiento sobre su uso y efectividad en condiciones de práctica clínica en nuestro centro de trabajo.

## Metodología

Estudio retrospectivo observacional. Se extrajeron los datos de las historias clínicas de pacientes con psoriasis en placas moderada-grave atendidos en el sector sanitario Zaragoza III en el que se pretende describir la efectividad de apremilast en práctica clínica real, así como identificar posibles comorbilidades o factores predictores de buena o mala respuesta. Para ello se estudiaron 85 variables demográficas, en relación con comorbilidades y relacionadas con el fármaco de 82 pacientes desde enero de 2016 hasta mayo de 2021. Para el estudio comparativo entre grupos se han utilizados test no paramétricos dadas las características de la muestra presentada.

## Resultados

Se incluyeron 82 pacientes (53 hombres y 29 mujeres) con una edad media de 53,6 años, tratados con apremilast entre enero de 2016 hasta mayo de 2021. El PASI medio inicial fue de 9,09 disminuyendo a 4,84, 4,50 y 3,68 en las semanas 16,24 y 52. El tiempo medio de tratamiento con apremilast fue de 14 meses. Los efectos adversos se presentaron en un 13,4% de los pacientes siendo los más frecuentes los gastrointestinales. Casi 2/3 de los pacientes abandonaron el tratamiento siendo en la mayoría de las ocasiones por fallo primario o secundario del fármaco. En el análisis comparativo de datos se asoció una menor eficacia en el control de la psoriasis en aquellos pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus en tratamiento con apremilast.

## Conclusiones

En nuestra experiencia, apremilast es un fármaco seguro y efectivo para la psoriasis en placas moderada-grave. Un 62% (n=51) de pacientes abandonaron el tratamiento a consecuencia de fallos primarios o secundarios de la molécula y efectos adversos principalmente, viéndose

favorecido este hecho por la existencia de alternativas terapéuticas seguras en la práctica real.

La presencia de diabetes mellitus y de hipertensión arterial parecen condicionar un peor control de la enfermedad de manera previa al inicio de apremilast; habiéndose relacionado solamente la hipertensión arterial con una peor respuesta al tratamiento a largo plazo (semana 52) según las escalas de gravedad BSA.

La única condición que afectó a la eficacia del fármaco fue la presencia de alguna de las comorbilidades habituales de la psoriasis, en este caso la hipertensión arterial pero no la presencia de obesidad como se aprecia en otros estudios.

El resto de las comorbilidades estudiadas no parecen influir en el control previo de la enfermedad ni en la respuesta terapéutica a medio y largo plazo en pacientes en tratamiento con apremilast. No obstante, incrementos del tamaño muestral podrían poner de manifiesto dichas u otras diferencias.

#### **Palabras clave**

Psoriasis, en placas, apremilast, comorbilidades, seguridad, eficacia.

## **ABSTRACT**

**Title:** Effectiveness and safety of apremilast in real clinical practice in patients with moderate-severe plaque psoriasis in the health sector Zaragoza III.

### **Introduction**

Apremilast is a phosphodiesterase IV (PDE4) inhibitor capable of modulating the inflammatory cascade of moderate severe psoriasis and psoriatic arthritis approved in Europe since 2015. In the clinical trials carried out: ESTEEM 1 and ESTEEM 2, the superiority of the drug was demonstrated against placebo in moderate-severe plaque psoriasis. However, more data is required in routine clinical practice. Therefore, it was considered convenient to expand the knowledge about its use and effectiveness in clinical practice conditions in our workplace.

### **Methodology**

Retrospective observational study. Data were extracted from the medical records of patients with moderate-severe plaque psoriasis treated in the Zaragoza III health sector in which it is intended to describe the effectiveness of apremilast in real clinical practice, as well as to identify possible comorbidities or predictive factors of good or bad answer. For this, 85 demographic variables were studied, in relation to comorbidities and related to the drug of 82 patients from January 2016 to May 2021. For the comparative study between groups, non-parametric tests were used given the characteristics of the sample presented.

### **Results**

82 patients (53 men and 29 women) with a mean age of 53.6 years were included, treated with apremilast between January 2016 and May 2021. The initial mean PASI was 9.09 decreasing to 4.84, 4, 50 and 3.68 at weeks 16, 24 and 52. Median treatment time with apremilast was 14 months. Adverse effects occurred in 13.4% of the patients, the most frequent being gastrointestinal. Almost 2/3 of the patients abandoned the treatment, in most cases due to primary or secondary failure of the drug. In the comparative data analysis, a lower efficacy in the control of psoriasis was associated in those patients with arterial hypertension and diabetes mellitus receiving apremilast treatment.

### **Conclusions**

In our experience, apremilast is a safe and effective drug for moderate-severe plaque psoriasis. 62% (n = 51) of patients abandoned the treatment as a consequence of primary or secondary failures of the molecule and mainly adverse effects, this fact being favored by the existence of safe therapeutic alternatives in real practice.

The presence of diabetes mellitus and arterial hypertension seem to condition a worse control of the disease prior to the start of apremilast; only arterial hypertension having been associated with a worse response to long-term treatment (week 52) according to the BSA severity scales.

The only condition that affected the efficacy of the drug was the presence of some of the common comorbidities of psoriasis, in this case arterial hypertension but not the presence of obesity, as seen in other studies.

The rest of the comorbidities studied do not seem to influence the prior control of the disease or the therapeutic response in the medium and long term in patients receiving apremilast treatment. However, increases in the sample size could reveal these or other differences.

**Keywords**

Psoriasis, plaque, apremilast, comorbidities, safety, efficacy.

## **2. Introducción**

### **2.1 Psoriasis**

La psoriasis es una enfermedad multisistémica inflamatoria crónica cuya herencia se fundamenta en patrones poligénicos con expresividad variable. Se ha constatado que diversos factores desencadenantes ambientales, como traumatismos, infecciones y medicamentos, pueden provocar la enfermedad en individuos predispuestos.<sup>1,2</sup>

La lesión característica es una placa eritematosa de diversos tamaños, con bordes nítidos, cubierta por escamas blancas y nacaradas, que puede presentarse tanto en forma localizada como generalizada, siendo las localizaciones más frecuentes los codos, rodillas, zona lumbar y cuero cabelludo. Actualmente la psoriasis no se considera una enfermedad exclusivamente cutánea, sino una enfermedad multisistémica en la que pueden verse afectados otros órganos y estructuras, como es el caso de las articulaciones; hecho presente en un 20-30% de los pacientes con psoriasis. Además, los pacientes que presentan formas moderadas o graves tienen un riesgo relativo más alto de desarrollar síndrome metabólico y de enfermedad cardiovascular aterosclerótica<sup>3</sup>, así como otras enfermedades que comparten mecanismos fisiopatogénicos<sup>4,5</sup>.

La esteatohepatitis no alcohólica, caracterizada por infiltración grasa hepática, inflamación periportal y necrosis local, es más frecuente en pacientes con psoriasis. En un estudio de 142 adultos con psoriasis, hasta un 59% presentó hepatopatía grasa no alcohólica<sup>6</sup>.

Puede debutar a cualquier edad comprendida en el intervalo entre la infancia y tercera edad, sin embargo, existen dos picos de mayor incidencia: entre los 20 y 30 años y entre los 50 y los 60 años. Aproximadamente el 75% de los pacientes se diagnostica antes de los 40 años, no encontrándose diferencias significativas de presentación entre hombres y mujeres<sup>7,8</sup>.

De forma global, un 2% de la población mundial se ve afectada, con variación entre diferentes países y razas. En países como Estados Unidos la incidencia alcanza el 4,7%, en contraste con otras zonas como África y Asia, donde la incidencia oscila entre 0,4 y 0,7%<sup>9</sup>. En España, la prevalencia global se estima en aproximadamente un 2,3%.<sup>10</sup>

### **2.2 Factores genéticos**

La psoriasis no se trata de una enfermedad genéticamente homogénea y se ha comprobado que diferentes variaciones genéticas pueden condicionar distintas formas clínicas de enfermedad. Según las series revisadas, un 35-90% de pacientes psoriásicos tienen antecedentes familiares<sup>1</sup>.

La psoriasis vulgar o en placas presenta una clara asociación con determinados alelos del gen HLA-C, fundamentalmente con el HLA-Cw6; de modo que la presencia de este antígeno de histocompatibilidad confiere un riesgo relativo mayor de presentar psoriasis <sup>11</sup>. Respecto al análisis de ligamiento del genoma completo, se han identificado nueve regiones que predisponen a la enfermedad (PSORS 1-9), siendo PSORS 1 en el cromosoma 6p el causante de hasta un 50% de los casos descritos de psoriasis hereditaria. Es en PSORS 1 donde podemos encontrar genes como el anteriormente citado HLA-Cw6 <sup>1,11</sup>.

### **2.3 Factores desencadenantes**

En personas con predisposición genética, existen una serie de factores tanto externos como internos que pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad.

Como factores desencadenantes externos, se pueden encontrar quemaduras solares, heridas, o cualquier otro tipo de agresión externa en la piel. El fenómeno de Koebner, o la aparición de lesiones psoriasiformes tras una injerencia externa, indica que la psoriasis se trata de una enfermedad generalizada que afecta a la totalidad de superficie cutánea.

Existen otros factores desencadenantes como las infecciones víricas o bacterianas, siendo éstas últimas; y en particular la faringoamigdalitis estreptocócica, las más frecuentes. El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la hipocalcemia, la respuesta elevada de cortisol secundaria a estrés psicógeno, fármacos como el litio, los antipalúdicos, los IFN, los  $\beta$ -bloqueantes y antipalúdicos y otros factores como el consumo de alcohol, tabaquismo y obesidad; también son responsables de la aparición de psoriasis en el individuo predispuesto genéticamente <sup>12</sup>.

### **2.4 Patogenia**

La psoriasis es una enfermedad causada por una disregulación inmunológica en los linfocitos T. En la piel afectada por la enfermedad, se han identificado subpoblaciones con un perfil inmunológico concreto de linfocitos T (Th1 y Th17 fundamentalmente).

Como ya se ha mencionado previamente, la inmunopatogenia de la psoriasis está desencadenada por la presencia de factores ambientales desencadenantes en personas con predisposición genética, portadoras de alelos que predisponen a la enfermedad. Al inicio, tras la presencia de un estímulo desencadenante, los queratinocitos afectados por el mismo, comienzan a liberar DNA y RNA capaces de unirse para formar complejos con la catelicidina

LL37 (péptido antimicrobiano que participa en la inmunidad innata), aumentando así de forma exponencial la síntesis de interferón alfa por parte de las células dendríticas plasmocitoides que a su vez a las células dendríticas dérmicas. Del mismo modo, los queratinocitos liberan factor de necrosis tumoral, interleucina 1B e interleucina 6, que conjuntamente permiten la activación de las células dendríticas. Una vez activadas, estas últimas poseen la capacidad de migrar hacia ganglios linfáticos próximos para presentar por primera vez un antígeno (ya sea propio o de origen bacteriano) a los linfocitos T indiferenciados presentes en el ganglio, acción que es facilitada por citocinas como IL 12 e IL 23, promoviendo así su transformación a linfocitos T colaboradores tipo 1, 17 y 22. Estos linfocitos ya activados migran por los vasos linfáticos y sanguíneos hasta la dermis psoriásica, atraídos por las quimiocinas que previamente habían sido secretadas por los queratinocitos afectados: CCL20, CXCL9-11, CCL17 y CCL 27. Los linfocitos Th1 son capaces de liberar interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa, amplificando la cascada inflamatoria que actúa sobre las células dendríticas y los queratinocitos. Los linfocitos Th17 segregan las interleucinas 17 y 17 F, que estimula la proliferación de queratinocitos y la liberación de defensina y quimiocinas específicas para atraer neutrófilos hacia la zona. Estos, infiltran en su totalidad la capa córnea produciendo especies reactivas de oxígeno (ROS) y defensina alfa, que poseen capacidad antimicrobiana. Los linfocitos Th22 inducen la formación de interleucina 22, que provoca una liberación adicional de quimiocinas capaces de atraer a más linfocitos. En la unión dermoepidérmica, a su vez, los linfocitos T citotóxicos CD8+ de memoria, que expresan de forma tardía el antígeno 1, se unen al colágeno tipo IV y favorecen su entrada en la epidermis, contribuyendo a la patogenia de la enfermedad liberando citocinas Th1 y Th17. Existe una comunicación cruzada entre los queratinocitos productores de TNF alfa, IL-1B y factor de crecimiento transformador  $\beta$ , y los fibroblastos, productores de factor de crecimiento de queratinocitos y factor de crecimiento epidérmico. Todo ello contribuye a la reorganización del tejido y a la acumulación de matriz extracelular con la consecuente formación de la clásica “placa psoriásica”<sup>13,14</sup>.

## 2.5 Formas clínicas

Existen diferentes formas de psoriasis, compartiendo todas ellas las mismas características: eritema, engrosamiento y descamación con variabilidad interindividual en cada una de ellas. El tamaño puede oscilar entre pápulas de pocos milímetros, hasta placas de más de 20 cm, presentando en la mayoría de los casos un contorno bien definido, de forma circular, oval o multilobulado. Las lesiones en muchos casos suelen estar cubiertas con escamas blanquecinas nacaradas (micáceas) que al desprenderse de forma mecánica en el lecho presentan una superficie húmeda con hemorragia puntiforme, conocida como signo de

Auspitz, que constituye la expresión clínica de la dilatación y alargamiento de los vasos en las papilas dérmicas. En algunas ocasiones las lesiones se encuentran rodeadas de un halo pálido blanquecino denominado anillo de Woronoff. En general, las lesiones psoriásicas en fase expansiva se caracterizan por la presencia de un halo eritematoso en periferia, mientras que la involución de las mismas comienza por la zona central dando lugar a lesiones psoriásicas anulares <sup>15</sup>.

Dentro de las formas clínicas encontramos los siguientes subgrupos:

- Psoriasis en placas: Se caracteriza por la presencia de lesiones descamativas, eritematosas, simétricas y bien delimitadas. Se trata de la forma más común de psoriasis. En esta forma de psoriasis podemos encontrar peculiaridades en función de su localización: así en la psoriasis en pliegues, las lesiones se caracterizan por la mínima o ausencia de descamación sobre placas eritematosas delgadas bien delimitadas, rojizas-brillantes pudiendo presentar fisura central y coexistiendo muchas veces con sobreinfección fúngica y/o bacteriana. En mucosa oral, es posible la presencia de lesiones eritematosas anulares con escamas blancas hidratadas (annulus migrans), que puede acompañar a pacientes con formas de psoriasis pustulosa acral y generalizada.
- Psoriasis en gotas: Se encuentra en mayor proporción en individuos jóvenes y niños, manifestándose como pequeñas placas y pápulas distribuidas en la superficie corporal. En un gran número de ocasiones, el cuadro es precedido por una infección de vías respiratorias altas.
- Psoriasis eritrodérmica: Variante consistente en eritema generalizado y descamación de más del 90% de la superficie corporal, con inicio gradual o repentino, y, en ocasiones, con característica ausencia de afectación del área facial.
- Psoriasis pustulosa: En este caso la infiltración de neutrófilos domina el cuadro clínico. La forma pustulosa es poco frecuente dentro del espectro de enfermedad, y entre sus desencadenantes se encuentran la gestación, hipocalcemia, ingesta de corticoides con descenso rápido de los mismos y, en las formas localizadas, irritantes tópicos. Dentro de este subgrupo encontramos diferentes formas: psoriasis pustulosa generalizada tipo Von Zumbusch, tipo anular, tipo exantemático y en último lugar las formas localizadas.

- Psoriasis de palmas y plantas: Se caracteriza por la presencia de pústulas estériles palmoplantares junto con máculas de color pardo amarillento. Tiene un curso crónico en brotes recurrentes, siendo una forma especialmente rebelde a los tratamientos.
- Psoriasis ungueal: En hasta un 80% de los casos, los pacientes con psoriasis pueden tener afectación ungueal, que suele predominar en las uñas de las manos. Los pacientes con afectación ungueal presentan una incidencia mayor de artritis psoriásica. Este tipo de psoriasis afecta a la matriz ungueal, lecho ungueal e hiponiquio. La presencia de pequeños focos hiperqueratósicos en la matriz ungueal provocan depresiones puntiformes (pits) pudiendo causar esta afectación a matriz en algunas ocasiones leuconiquia y pérdida de transparencia. Cuando la afectación se encuentra a nivel de lecho ungueal, se aprecian las denominadas manchas de aceite que representan la exocitosis de leucocitos en dicho nivel. <sup>15,16.</sup>
- Artritis psoriásica: La artritis psoriásica se manifiesta en el 5-30% de los pacientes con psoriasis cutánea <sup>1</sup>. En un pequeño porcentaje, la afectación articular precede a la afectación cutánea, siendo más frecuente su aparición en pacientes con psoriasis cutánea de carácter grave previamente diagnosticada. De hecho, en la mayoría de los pacientes (75-84%), las lesiones cutáneas preceden a la afectación artrítica, con una latencia de aproximadamente 7 a 12 años <sup>17</sup>. Además de la propia afectación articular, los pacientes que la padecen pueden tener afectadas estructuras anexas tales como tendones yuxtaarticulares. Su diagnóstico y tratamiento precoz condiciona el pronóstico de la enfermedad y la evitación de secuelas.

## 2.6 Anatomía Patológica

En el estudio histopatológico de la psoriasis se encuentran diferentes hallazgos en función de la fase en la que se encuentra la lesión psoriásica.

En la lesión inicial encontramos hallazgos inespecíficos: infiltrado perivascular superficial junto con edema papilar y dilatación difusa de los capilares dérmicos. Es en la lesión activa cuando los hallazgos anatomopatológicos son diagnósticos de psoriasis: En la dermis papilar se puede encontrar un aumento en número y longitud de capilares junto con edema en papilas e infiltrado perivascular mixto. A nivel de la epidermis, se observa cierto grado variable de espongirosis y una capa córnea con presencia de núcleos aplanados (paraqueratosis). La acumulación de neutrófilos dentro de una pústula espongiótica, se denomina pústula

espongiforme de Kogof, y la presencia de los mismos en la capa córnea recibe el nombre de microabceso de Munro, siendo ambos patognomónicos de psoriasis <sup>15</sup>.

## **2.7 Diagnóstico**

El diagnóstico es eminentemente clínico, no precisando habitualmente pruebas complementarias. Sólo en determinadas ocasiones puede ser necesaria una biopsia cutánea <sup>15</sup>.

El grado de afectación cutánea puede ser muy variable entre pacientes. Para evaluar la gravedad de la enfermedad, existen distintas escalas como son: Body Surface Area (BSA), Physician's Global Assessment (PGA), Investigator's Global Assessment (IGA) modificado y Psoriasis Area and Severity Index (PASI), siendo esta última la más utilizada tanto en la asistencia clínica como en la investigación. En la mayoría de dichas escalas, se mide la extensión de la enfermedad y las características de las lesiones psoriásicas, como el eritema, descamación o infiltración de las mismas <sup>18</sup>.

## **2.8 Tratamiento**

Con respecto al tratamiento existen dos modalidades: el tratamiento tópico, reservado para formas leves o en asociación a otras modalidades en las a formas más severas, y el tratamiento sistémico. En los estudios clínicos revisados de forma general, los pacientes percibían únicamente tratamiento con un solo fármaco, pero en la práctica clínica habitual lo más común es encontrar en el manejo de la enfermedad el uso de varios fármacos de forma concomitante.

En la mayoría de los casos, se recomienda un tratamiento combinado ya que aumenta la eficacia y disminuye los efectos adversos.

### **2.8.1 Tratamientos tópicos.**

En primera línea se encuentran los corticoides, que han demostrado su eficacia en la psoriasis vulgar y en zonas como genitales y pliegues, donde otros fármacos tópicos pueden causar irritación. Los estudios revisados destacan que hasta un 80% de los pacientes consigue la remisión en aproximadamente dos semanas <sup>19</sup>.

Los análogos de la vitamina D3 aplicados de forma tópica, tienen la capacidad de inhibir la proliferación epidérmica y funciones quimiotácticas y proinflamatorias de los neutrófilos. En la

práctica clínica, de forma general suelen usarse combinados con corticoides tópicos, logrando según estudios revisados una remisión del PASI de hasta el 70% <sup>20</sup>.

### **2.8.2 Fototerapia**

La fototerapia con luz ultravioleta B (UVB) de banda ancha o estrecha y la fotoquimioterapia con luz ultravioleta A tras la administración de un psoraleno oral (PUVA), son opciones terapéuticas para la psoriasis que también se encuentran en primera línea terapéutica, supeditadas habitualmente a la disponibilidad del paciente para la realización de sesiones repetidas y a la accesibilidad de las áreas a tratar <sup>15</sup>.

### **2.8.3 Tratamientos sistémicos**

El metotrexato fue aprobado por la Food And Drug administration (FDA) en 1971 como fármaco de primera línea sistémico en el tratamiento de la psoriasis gracias a su acción sobre los linfocitos circulantes y cutáneos, con administración tanto oral como subcutánea o intramuscular <sup>21</sup>. Con más de 50 años de experiencia de uso, puede considerarse uno de los estándares de la terapia sistémica.

La ciclosporina, otros de los fármacos sistémicos aprobados para la psoriasis, actúa como inhibidor de la calcineurina impidiendo la activación de los linfocitos T y por consecuencia la liberación de IL-12. Dentro de los fármacos sistémicos, debido a su nefrotoxicidad, debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal, así como en pacientes con hipertensión arterial. La gran ventaja de la ciclosporina es su rapidez de acción, pudiendo conseguir un buen control de la enfermedad en pocas semanas tras un ciclo de tratamiento corto <sup>22</sup>.

Los retinoides sistémicos como la acitretina, comprenden un grupo de compuestos hormonales no esteroideos relacionados con el retinol (derivado de la vitamina A). Se distinguen por no ser inmunosupresores directos y mantener respuestas a muy largo plazo, lo que les confiere un papel relevante en el tratamiento de la psoriasis <sup>23</sup>. Debido a su teratogenicidad y su lipofilia, que confiere una permanencia de dicho efecto adverso durante periodos prolongados de tiempo, son tratamientos no utilizados habitualmente en mujeres jóvenes en edad fértil.

### **2.8.4 Inmunomoduladores dirigidos**

Además de los tratamientos previos mencionados, desde el año 2000 se han introducido los inmunomoduladores dirigidos o las denominadas terapias biológicas. Ello permite disponer de un arsenal terapéutico más amplio que aumenta las posibilidades de control de pacientes con psoriasis grave y/o extensa.

Las principales dianas terapéuticas son los linfocitos T y las citocinas proinflamatorias implicadas en la enfermedad, tales como IL 12 IL 23, IL 17 y TNF alfa <sup>24</sup>. En primer lugar, dentro de los inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa, encontramos fármacos como el etanercept, que consiste en una proteína de fusión humana entre el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, modulando su acción y siendo de administración subcutánea. Adalimumab, anticuerpo humanizado e infliximab, anticuerpo quimérico, actúan uniéndose a la parte soluble de la membrana de TNF alfa, impidiendo su unión con su receptor e inhibiendo así su efecto proinflamatorio <sup>24,25</sup>. Certolizumab, útil en gestantes por su mínima transferencia a través de placenta materna, está formado por un fragmento de un anticuerpo humanizado recombinante conjugado con polietilenglicol, y tiene un efecto neutralizante sobre el TNF $\alpha$ , inhibiendo su acción como citoquina proinflamatoria <sup>24</sup>.

Otras moléculas susceptibles de modulación por parte de los fármacos biológicos son las mencionadas interleucinas implicadas en la patogénesis de la enfermedad. Ustekinumab es un anticuerpo humano inhibidor de IL 12/23, aprobado por la FDA en 2009, que se une con alta afinidad a la subunidad p40 presente en ambas <sup>24</sup>. Guselkumab, surgido posteriormente, es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que se une selectivamente a la proteína IL 23 con gran especificidad y afinidad, inhibiendo así el proceso de la diferenciación, expansión y supervivencia de subgrupos de linfocitos T, y evitando efectos deletéreos que pudieran venir condicionados por la inhibición efectora de IL 12, no tan implicada en la enfermedad y cuya inhibición reporta menores beneficios terapéuticos <sup>26</sup>.

Dentro de los inhibidores de la interleucina 17, encontramos el secukinumab, aprobado por la FDA en 2015. Se trata de un anticuerpo de tipo IgG1 monoclonal, íntegramente humano, que se une selectivamente y neutraliza la citoquina proinflamatoria IL 17A impidiendo su unión al receptor incluido en los queratinocitos. El ixekizumab actúa de la misma forma, tratándose en este caso de un anticuerpo humanizado recombinante <sup>26</sup>. Brodalumab, anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano de tipo IG 2, es otro fármaco cuya diana de acción se encuentra a nivel del receptor de la interleucina 17 <sup>27</sup>.

No obstante, el uso de este tipo de fármacos no está exento de inconvenientes, como la necesidad de administración parenteral (subcutánea fundamentalmente), algunos efectos adversos y el elevado coste económico que supone su prescripción <sup>28</sup>. Precisamente son todas estas complicaciones las que han suscitado el desarrollo de nuevas moléculas con acción intracelular y de administración oral: los inhibidores de la fosfodiesterasa IV (apremilast) objeto de estudio de nuestro trabajo.

## **2.9 Apremilast**

Apremilast es un fármaco oral que actúa como un inhibidor selectivo de la enzima fosfodiesterasa 4 (PDE4). Aprobado por la FDA en el 2014 <sup>29</sup> y por la agencia Europea del medicamento en 2015 <sup>30</sup>, está indicado para el tratamiento de la psoriasis moderada-grave en placas en adultos con ausencia de respuesta, contraindicaciones o intolerancia a otros tratamientos sistémicos como los descritos previamente y para la artritis psoriásica.

### **2.9.1 Mecanismo de acción**

Apremilast es una molécula de pequeño tamaño que actúa a nivel intracelular permitiendo aumentar los niveles de ciclina adenosina monofosfato (cAMP), expresada de forma natural en las células.

El cAMP es un segundo mensajero que está involucrado en la regulación de la respuesta inflamatoria, y sus efectos dentro de la señalización celular están mediados por la proteína quinasa A (PKA). El cAMP es degradado por fosfodiesterasas (PDEs) que incrementan la expresión de isoformas de PDE4 y a su vez aumentan la producción intracelular de mediadores proinflamatorios y disminuyen la producción moléculas antiinflamatorias <sup>31</sup>.

Apremilast, al inhibir la acción de PDE4, disminuye la hidroxilación de cAMP a AMP aumentando así sus niveles intracelulares. Las consecuencias de este aumento intracelular de cAMP son la activación de PKA <sup>32</sup>, que permite incrementar la expresión de genes que codifican interleucinas antiinflamatorias como la interleucina 10; y la activación de pasos intermedios que reducen la expresión de genes codificantes de mediadores pro-inflamatorios como TNF alfa, IFN gamma e IL 23 <sup>31,33,34</sup>.

### **2.9.2 Farmacocinética y administración.**

Apremilast se administra por vía oral, con una dosis total de 60 mg dividida en dos tomas diarias. Generalmente, se comienza por una dosis inicial de 10 mg al día, que se incrementa progresivamente y de forma diaria en 10 mg, hasta llegar al sexto día de tratamiento a la pauta completa de 60 mg. Hay que considerar que la dosis máxima diaria en insuficiencia renal grave se sitúa en 30 mg <sup>35</sup>.

La biodisponibilidad oral de apremilast se sitúa en torno al 73% <sup>36</sup>, metabolizándose tanto por la vía oxidativa como no oxidativa, siendo principalmente responsable de la primera el citocromo CYP3A4.

Con respecto a la eliminación, apremilast se excreta mayormente en forma de metabolito inactivo en orina, y a través de las heces en menor medida <sup>35</sup>.

### **2.9.3 Eficacia terapéutica en apremilast en psoriasis en placas**

La eficacia de apremilast en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave en placas ha sido estudiada en diversos estudios clínicos tanto en fase II, fase III y fase IV, donde ha demostrado su utilidad en comparación con otras opciones terapéuticas.

En un estudio en fase II realizado en la semana 12 <sup>37</sup>, los pacientes que lograron un PASI 75 (mejoría del 75% del PASI con respecto al basal) fue mayor en el grupo tratado con apremilast (20 mg dos veces al día), que en el grupo al que se administró placebo (24,4% vs 10,3%;) de forma estadísticamente significativa. La reducción en el PASI en relación con la dosis administrada fue mayor en aquellos pacientes que fueron tratados con dosis de 20 mg dos veces al día (52,1%) frente a los que recibieron una dosis única de 20 mg (30,3%) con una  $P < 0,001$ .

ESTEEM 1 <sup>38</sup> y ESTEEM 2 <sup>39</sup>, ensayos clínicos de fase III, han evaluado la eficacia de apremilast a dosis de 30 mg administrados dos veces al día, arrojando resultados de superioridad del fármaco frente a placebo. A la semana 16, el 33,1% (ESTEEM 1) y el 28,8% (ESTEEM 2) de los pacientes del grupo en tratamiento con apremilast alcanzaron valores de PASI 75, comparados con valores del 5,3% y 5,8% respectivamente de los grupos control.

En un estudio realizado en fase IV <sup>40</sup> (UNVEIL) se evaluó la eficacia de apremilast sobre pacientes que no habían recibido ningún tratamiento farmacológico sistémico previo para psoriasis moderada en placas, y se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas frente a grupo control con placebo (48,1% vs 10,2% respectivamente), logrando una reducción estadísticamente significativa en términos de PGA y BSA.

### **2.9.4 Otros usos apremilast**

La eficacia de apremilast en el tratamiento de la psoriasis palmo plantar ha sido evaluada en un estudio a doble ciego frente a placebo <sup>41</sup>, a dosis de 30 mg administrado dos veces al día. El endpoint primario fue la reducción en la escala Palmo Plantar Physician's Global Assessment (PPPGA) a valores de 0 a 1 en la semana 16 y 32, donde un 24% de los pacientes tratados con apremilast obtuvieron dicho endpoint en la semana 32, pero sin existir diferencias significativas entre el grupo control y apremilast en la semana 16.

El estudio STYLE <sup>42</sup> fue el primer estudio randomizado placebo-control en fase IIIb que evaluó al fármaco en la psoriasis del cuero cabelludo. En la semana 16, un número significativamente superior de pacientes tratados con apremilast (43,4%) frente a los tratados con placebo (13,8%) obtuvieron el endpoint primario: un valor en la escala ScPGA de 0 a 1 con al menos una disminución de 2 puntos respecto a valor inicial.

Varios estudios randomizados, a doble ciego, multicéntricos, en fase III, comprobaron la eficacia de apremilast en la artritis psoriásica tanto en pacientes que había recibido previamente fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES) <sup>43,44,45</sup> así como sobre pacientes sin historia previa de tratamientos con FAMES <sup>46</sup>. Apremilast mejoró los signos y síntomas tanto en pacientes con tratamientos previos como en pacientes naïve sin historia previa de FAMES, que presentaban artritis psoriásica activa. El ACR20 mayor o igual a 20% (criterio de respuesta necesaria establecida por el American College of Rheumatology) fue significativamente mayor a la semana 16 en los pacientes tratados con dosis de 30 mg dos veces al día comparada con placebo en ambos grupos 32%-41% vs.18-19% <sup>43,44,45</sup> y 31 vs 16% <sup>46</sup> respectivamente.

### **2.9.5 Seguridad y tolerabilidad de apremilast**

Apremilast es un fármaco generalmente bien tolerado por el paciente, y ha demostrado un buen perfil de seguridad tanto en ensayos clínicos como en series de práctica clínica real.

Las reacciones adversas más frecuentes reportadas en pacientes con psoriasis (ESTEEM 1 y 2) que recibieron dosis de 30 mg dos veces al día fueron diarreas, náuseas, infecciones de tracto respiratorio superior, nasofaringitis y cefaleas <sup>38,39</sup>. La mayoría de estas reacciones ocurren entre las dos primeras semanas del tratamiento y se resuelven de forma espontánea sin intervención médica.

Como efectos adversos infrecuentes (menores del 1% de la población) se han observado dermatitis, pérdida de peso y depresión, razón por la cual resulta recomendable valorar previo al inicio de fármaco el riesgo-beneficio en pacientes con depresión grave previa, y evaluar cuidadosamente la aparición de novo de síntomas depresivos.

Cabe mencionar que se ha observado que el tratamiento puede aumentar los triglicéridos hasta en un 15% de los pacientes <sup>47</sup>.

Apremilast está contraindicado en pacientes alérgicos al mismo o alguno de sus excipientes, durante el embarazo y la lactancia, y en menores de 18 años <sup>36</sup>.

El hecho de que el mecanismo de acción del fármaco sea inmunomodulador y no inmunosupresor hace que el fármaco pueda ser prescrito a pacientes con ciertas comorbilidades asociadas como tuberculosis, VIH, virus de la hepatitis B o C y pacientes con enfermedad neoplásica <sup>48</sup>.

#### **2.9.6 Posición actual de apremilast en el manejo de psoriasis.**

En Estados Unidos apremilast ha sido aprobado desde el año 2014 para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-severa en pacientes candidatos a fototerapia o terapia sistémica, así como en la artritis psoriásica <sup>29</sup>. En Japón está indicado para pacientes adultos con psoriasis en placas que presentan respuesta insuficiente frente a terapias tópicas y artritis psoriásica en adultos <sup>48</sup>.

En España el informe de posicionamiento terapéutico publicado el 18 de diciembre de 2015, sitúa al fármaco como el primer medicamento de su grupo farmacológico (inhibidores de la fosfodiesterasa 4) aprobado en las dos indicaciones: psoriasis en placa moderada-grave y artritis psoriásica; constituyendo una opción de tratamiento oral en pacientes que no responden a la terapia sistémica convencional, cuando otras alternativas disponibles no sean adecuadas <sup>30</sup>.

Siguiendo esta línea, el posicionamiento del fármaco en Aragón según los protocolos y formularios aprobados en la comunidad autónoma se incluye como un agente de 1ª línea en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave siempre y cuando cumpla alguna de las siguientes condiciones: 1) psoriasis moderada con un PASI 5-10 y afectación localizada palmoplantar, cuero cabelludo o uñas tras fracasar tratamiento con metotrexato como primera opción, 2) psoriasis moderada grave con un PASI 5-10 asociada a prurito intenso, 3) pacientes con antecedentes de neoplasia. En estos pacientes apremilast es el tratamiento de elección tras fototerapia UVB- banda estrecha o acitretina.

### **3. Objetivos**

#### **3.1 Objetivo principal**

- Describir la efectividad y persistencia de apremilast al año de tratamiento (52 semanas) en pacientes con psoriasis en placa moderada grave.

#### **3.2 Objetivos secundarios**

- Describir la efectividad a las 12 y 24 semanas.
- Describir el perfil de seguridad/tolerabilidad del fármaco.
- Describir las características clínicas de los pacientes e identificar variables que pudieran condicionar la respuesta terapéutica.

## **4. Material y métodos**

### **4.1 Diseño y población.**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de psoriasis en placa moderada grave atendidos en el sector III de salud de la comunidad autónoma de Aragón desde enero de 2016 hasta mayo de 2021, momento en el que se detuvo su recolección.

En un primer tiempo la base de datos facilitada por el servicio de farmacia hospitalaria constaba de un total de 139 pacientes. Finalmente, un total de 82 pacientes fueron incluidos en la base de datos atendiendo a los criterios de inclusión.

La población a estudio pertenece al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB), que forma parte del sector sanitario de Zaragoza III, del área de salud III. Este sector, con una extensión superior a los 6000 km<sup>2</sup>, es uno de los 8 existentes en Aragón. Lo componen 116 municipios, de 9 comarcas diferentes, con un total de 306.000 habitantes. Incluye 22 zonas de salud, cada una de las cuales está dotada de su correspondiente centro de salud y de los consultorios locales necesarios para la prestación de una asistencia sanitaria adecuada a las necesidades de la población. Las consultas de dermatología están centralizadas en el HCULB y en los centros de especialidades de Inocencio Jimenez, Ejea de los Caballeros y Tarazona.

Para la selección de la muestra se recogieron todos los pacientes atendidos en el servicio de dermatología del HCULB y los centros de especialidades Inocencio Jimenez, Ejea de los Caballeros y Tarazona con el diagnóstico previamente mencionado y en las fechas a estudio. Posteriormente según criterios de inclusión y exclusión se determinó la muestra del estudio (N=82).

### **4.2 Criterios de inclusión y exclusión.**

#### **4.2.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes adultos con edad mayor o igual a 18 años.
- Diagnóstico de psoriasis en placa moderada o grave que hayan iniciado tratamiento con apremilast según criterios de ficha técnica.
- Inicio de tratamiento con apremilast al menos 16 semanas previas a la inclusión en el estudio incluyendo a aquellos pacientes en los que el tratamiento se había suspendido previamente por algún motivo.

- Fecha de inicio de tratamiento con Apremilast (Otezla) dentro del periodo comprendido entre el 01/01/2016 hasta el 31/05/2021.

#### **4.2.2 Criterios de exclusión**

- Diagnóstico exclusivo de psoriasis palmo plantar.
- Diagnóstico exclusivo de psoriasis en gotas.
- Diagnóstico exclusivo de psoriasis cuero cabelludo
- Diagnóstico exclusivo de psoriasis ungueal.
- Diagnóstico exclusivo de artritis psoriásica sin afectación cutánea.
- Ausencia de registro de escalas PASI o similares en visita inicial previo inicio fármaco y visitas sucesivas.

#### **4.3 Recogida de datos y registro de la información**

Los datos fueron recogidos por la investigadora S.M.C, obteniéndose mediante revisión de forma retrospectiva de las historias clínicas electrónicas y los datos disponibles en los diversos sistemas de información del Servicio Aragonés de Salud y HCULB teniendo en ocasiones que recurrir al formato físico de las historias clínicas.

Las variables se recogieron en una tabla de Microsoft Excel (Office Pack 2016), y posteriormente fueron trasladados al programa de tratamiento de datos estadísticos SPSS 22.0 Licencia Universidad de Zaragoza.

Los documentos ofimáticos generados se encuentran en una unidad informática perteneciente al Servicio de Dermatología, ubicada en la 10ª planta del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, a la que solamente tienen acceso los médicos del servicio.

Como es precepto, no existe dato alguno en la base de datos generada que permita la identificación de los pacientes a través de su información clínica: no aparece reflejado el número de historia clínica ni otro tipo de identificador, siéndoles asignada una cifra en función del momento en el que eran incorporados a la base de datos.

En los sucesivos apartados, se detallan las variables recogidas. Quedan disponibles para consulta virtual de quien así lo desee, los archivos originales en sus formatos .xls (Excel) y .sav (SPSS 22.0). Se ruega que, para tal fin, se contacte con la autora de correspondencia.

## **4.4 Variables recogidas durante el estudio.**

### **4.4.1 Variables demográficas**

- Edad: variable cuantitativa continua. Unidad de medida: años. Se calcula a partir de fecha de nacimiento y la fecha de visita en consulta.
- Sexo: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: varón/mujer.
- Peso: variable cuantitativa continua. Expresada en centímetros.
- Talla: variable cuantitativa continua. Expresada en metros.
- IMC: variable cuantitativa continua. Se calcula a partir de la fórmula peso/ talla en cm al cuadrado.
- Hábito tabáquico: variable cualitativa nominal policotómica. Valores posibles: sí/no/ exfumador.

### **4.4.2 Variables en relación a comorbilidades**

- Hipertensión arterial: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no.
- Diabetes mellitus: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no.
- Enfermedad inflamatoria intestinal: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no.
- Hígado graso: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no.
- Dislipemia: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no.
- VHB-C: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no.
- VIH: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no.
- Artritis: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no.
- EII: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no.
- Depresión: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no.
- Obesidad/ sobrepeso: recogida a través del Índice de Masa Corporal, variable cuantitativa continua, obtenida a partir de la altura en metros y el peso en kilogramos (medidos en la consulta).
- Antecedentes psiquiátricos: variables cualitativas dicotómicas. Valores posibles: si/no.
- Antecedentes de eventos cardiovasculares (accidente cerebro-vascular, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o arteriopatía periférica): variables cualitativas dicotómicas. Valores posibles: si/no.
- PDD-Mantoux: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no.
- Rx tórax: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no.
- Profilaxis previa: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no.
- Otras comorbilidades: Variable cualitativa nominal.

#### 4.4.3 Variables en relación con enfermedad psoriásica

- Presencia de psoriasis: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no. Diagnóstico clínico previo o nuevo de psoriasis.
- Año de inicio psoriasis: variable cuantitativa continua. Unidad de medida: años.
- Duración de psoriasis: variable cuantitativa continua. Unidad de medida: años.
- Tipo de psoriasis cutánea (psoriasis en placas, psoriasis guttata, palmoplantar, pustulosis palmo-plantar, invertida, cuero cabelludo, ungueal, pustulosa o eritrodérmica): Como puede coexistir varias formas de afectación, cada una de ellas se ha recogido como una variable cualitativa dicotómica, con valores posibles: si/no. Diagnóstico clínico previo o nuevo de la afectación cutánea.
- Fármacos sistémicos previos: Como puede coexistir varias formas de afectación, cada una de ellas se ha recogido como una variable cualitativa dicotómica.
- Fármacos Biológicos previos: Como puede coexistir varias formas de afectación, cada una de ellas se ha recogido como una variable cualitativa dicotómica.
- Fecha inicio Apremilast: variable cuantitativa continua.
- Fecha fin de Apremilast: variable cuantitativa continua.
- Tratamiento total en meses: variable cuantitativa continua. Expresada en meses.
- PASI basal: variable cuantitativa continua. Expresada en números absolutos.
- PASI a las 16 semanas: variable cuantitativa continua. Expresada en números absolutos.
- PASI a las 24 semanas: variable cuantitativa continua. Expresada en números absolutos.
- PASI al año: variable cuantitativa continua. Expresada en números absolutos.
- BSA basal: variable cuantitativa continua. Expresada en porcentaje.
- BSA a las 16 semanas: variable cuantitativa continua. Expresada en porcentaje.
- BSA a las 24 semanas: variable cuantitativa continua. Expresada en porcentaje.
- BSA al año: variable cuantitativa continua. Expresada en porcentaje.
- PGA basal: variable cuantitativa continua. Expresada en porcentaje.
- PGA a las 16 semanas. variable cuantitativa continua. Expresada en porcentaje.
- PGA a las 24 semanas: variable cuantitativa continua. Expresada en porcentaje.
- PGA al año: variable cuantitativa continua. Expresada en porcentaje.
- DLQI basal: variable cuantitativa continua. Expresada en números absolutos.
- DLQI a las 16 semanas: variable cuantitativa continua. Expresada en números absolutos.
- DLQI a las 24 semanas: variable cuantitativa continua. Expresada en números absolutos.

- DLQI al año: variable cuantitativa continua. Expresada en números absolutos.
- Pauta de inicio de tratamiento: Como puede coexistir varias formas de afectación, cada una de ellas se ha recogido como una variable cualitativa dicotómica. Forma clásica: si/no.
- Persiste la misma pauta de tratamiento que al inicio: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no.
- Existe desintensificación pauta inicial: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: si/no.
- Tipo de desintensificación: variable cualitativa nominal dicotómica. Valores posibles: aumentando días entre dosis/ disminuyendo dosis total diaria.

#### **4.5 Análisis estadístico de los datos obtenidos**

Todos los datos fueron recogidos y procesados mediante el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for Social Science), versión 22.0, tomando como límite de significación estadística  $p < 0,05$ . Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas (en porcentajes) para las variables cualitativas. En lo relativo a variables cuantitativas, se aportan medidas de posición (media, mediana) y dispersión (varianza, rango intercuartílico).

Para comparar el ajuste a la distribución normal de las variables recogidas se ha utilizado el test de Kolmogorov-Smirnov (bondad de ajuste), obteniéndose que únicamente el DLQI medido en la semana 0 (DLQI basal) seguía una distribución normal. Sin embargo, al encontrarse este dato registrado en tan solo 24 pacientes, se utilizaron test no paramétricos en la totalidad del estudio (Anexo 1).

Los estadísticos de prueba utilizados en cada uno de los diferentes análisis, se especifican en el epígrafe correspondiente.

#### **4.6 Solicitud de valoración por parte del Comité de Ética de la Investigación de Aragón.**

El presente Trabajo Fin de Máster ha sido evaluado y cuenta con un dictamen favorable para su realización por parte del Comité de Ética de la Investigación de Aragón y Dirección del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.

Se dispone de dichos recursos en formato digital para su consulta. Nuevamente, para tal efecto, se remite al lector a la dirección de correo electrónico del autor de correspondencia.

#### **4.7 Financiación.**

No se ha recibido financiación para la realización de este proyecto por parte de ningún organismo público o privado, y los recursos económicos necesarios para llevarlo a cabo han sido nulos.

#### **4.8 Aspectos éticos**

Para la elaboración del presente trabajo no se llevó a cabo ningún tipo de intervención experimental sobre personas o animales. Todas las historias clínicas de los pacientes fueron tratadas de forma anonimizada y cumpliendo las leyes de privacidad de datos. Los datos clínico-epidemiológicos que figuran en el mismo no incluyen datos personales ni permiten la identificación de ningún paciente.

## 5. Resultados

Del total de 139 pacientes facilitados por el registro de farmacia hospitalaria con prescripción de apremilast dentro del periodo de tiempo determinado (enero de 2016 hasta mayo de 2021, momento en el cual finalizó la recogida de datos para la redacción del presente texto) fueron incluidos un total de 82 que cumplían los criterios de inclusión, pacientes lo que supone un 59% del total de la población a estudio.

### 5.1 Descripción de la muestra

#### 5.1.1 Características demográficas y de estilo de vida

El 64,6% de los pacientes fueron varones (N=53) y el 35,4% mujeres (N=29). La edad fue de 53,6 años con una desviación estándar de 15,008 años (rango entre 22-86). La distribución por sexos queda representada en la imagen 1.



Imagen 1. Distribución por sexos (frecuencia relativa).

Respecto al IMC, la media se estableció en 28,26, de tal forma que los pacientes con  $IMC \geq 30$  fueron el 31% del total (N=25) lo cual está considerado como obesidad. Un 40% se encontraba dentro del grupo con IMC entre  $\geq 25$  y  $< 30$  (N=33) lo cual es clasificado como sobrepeso y un 29% contaban con un  $IMC < 25$  (N= 24).

### 5.1.2 Comorbilidades

Las principales enfermedades concomitantes registradas durante el estudio se resumen en la tabla 1.

	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>otros</b>
	% (N)	% (N)	
<i>Tabaquismo</i>	41,5% (34)	47,6% (39)	11% (ex fumadores) (9)
<i>Dislipemia</i>	39% (32)	61% (50)	
<i>HTA</i>	36,6% (30)	63,4% (52)	
<i>DM</i>	15,9% (13)	84,1% (69)	
<i>Hígado graso</i>	12,2% (10)	87,8% (72)	
<i>VHC</i>	4,9% (4)	95,1% (78)	
<i>VHB</i>	0% (0)	100% (82)	
<i>VIH</i>	1,2% (1)	98,8% (81)	
<i>Artritis</i>	14,6% (12)	85,4% (70)	
<i>EII</i>	1,2% (1)	98,8% (81)	
<i>Antecedentes psiquiátricos</i>	24,4% (20)	75,6% (62)	
<i>Eventos cardiovasculares</i>	12,2% (10)	87,8% (72)	
<i>Neoplasias previas</i>	12,2% (10)	87,8% (72)	
<i>Otras comorbilidades</i>	43,9% (36)	56,1% (46)	

Tabla 1. Comorbilidades (frecuencia relativa)

En lo relativo al hábito tabáquico, comorbilidad más frecuentemente registrada, el 40,8% (N=39) de los pacientes se declararon no fumadores, mientras que el 41,5% (N=34) eran fumadores activos o lo habían sido en algún momento de la vida en el 11% (N=9) de los casos.

La segunda enfermedad que con más frecuencia coexiste, en la muestra se trata de la dislipemia, con un 39% de pacientes afectados (N=32) de hipercolesterolemia frente a 50 pacientes (61%) con cifras normales.

En tercer lugar, se encuentra la HTA con un 36,6% (N=30) de pacientes, seguido de la diabetes mellitus con un total de 15,9% (N=13).

En el subgrupo afecto de artritis psoriásica estaban el 14,6% (N=12) de los pacientes, y los tipos más frecuentes de afectación fueron la espondiloartritis axial y la artritis oligoarticular asimétrica, ambas formas con 4 pacientes registrados en cada grupo.

Un 24,4% de los pacientes tenían antecedentes psiquiátricos de los cuales los más comunes fueron: depresión y trastorno adaptativo mixto, afectando ambos al 8,5% de los pacientes (N=7), seguido de ansiedad, con una frecuencia del 4,9% (N=4) y, finalmente, el trastorno orgánico de la personalidad y trastorno bipolar con un paciente exclusivamente registrado para cada uno de ellos.

El único paciente con enfermedad inflamatoria intestinal tenía colitis ulcerosa.

Un 12,1%(N=10) de los pacientes de la muestra presentaron en algún momento un evento cardiovascular, siendo el de mayor frecuencia el infarto agudo de miocardio (IAM), con un porcentaje del 6,1% (N=5), muy aproximado al de ictus de causa cardioembólica con un total de 4,9% (N=4). Tan solo un paciente presentó otras cardiopatías tales como miocarditis.

Del 12,2% (N=10) de pacientes de la muestra que presentaban neoplasias previas o en el momento de inicio del fármaco, la de mayor frecuencia fue la neoplasia de pulmón, con dos casos registrados, siendo el resto de las neoplasias registradas: meningioma, hepatocarcinoma, cáncer vesical, cáncer colon, cáncer de mama, síndrome mielodisplásico, leucemia linfática crónica y cáncer de cérvix, habiéndose encontrado un caso de cada una de ellas.

Aunque fue una de las variables, ningún paciente padecía el virus de la hepatitis B (VHB).

Otras comorbilidades fueron registradas en un total de 36 pacientes, siendo la más frecuente el abuso de alcohol, presente en el 9,7% de los casos (N=8), seguida de patología respiratoria como el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva crónica del sueño (SAHOS) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con una frecuencia del 7,3% (N=6) y 6,1% (N=5) respectivamente. El resto de las comorbilidades quedan reflejadas en la tabla 2.

	<b>Número de casos</b>	<b>Porcentaje (%) sobre el total de pacientes con comorbilidades (N=36)</b>
<i>Hipotiroidismo</i>	4	11,9%
<i>Insuficiencia renal crónica</i>	2	5,6%
<i>SAHOS</i>	6	16,7%
<i>Síndrome antifosfolípido</i>	1	2,8%
<i>Síndrome hepatorenal</i>	1	2,8%
<i>Alcoholismo</i>	8	22,2%
<i>EPOC</i>	5	13,9%
<i>Gammapatía monoclonal</i>	1	2,8%
<i>Cirrosis hepática</i>	1	2,8%
<i>Migrañas</i>	1	2,8%
<i>Fibrilación auricular</i>	1	2,8%
<i>Asma</i>	2	5,6%
<i>Mielitis transversa</i>	1	2,8%
<i>Hidradenitis supurativa</i>	1	2,8%
<i>Síndrome hemagofagocítico</i>	1	2,8%

Tabla 2. Otras comorbilidades (Frecuencia absoluta y relativa).

### 5.1.3 Duración psoriasis

Al inicio del tratamiento con apremilast, la duración media desde el diagnóstico clínico de psoriasis de los pacientes incluidos en el estudio era de 18,2 años con rango comprendido entre 1-61.

### 5.1.4 Tratamiento previo con fármacos sistémicos

Previo a iniciar el tratamiento con apremilast, el 32,9% (N=27) de los pacientes no habían recibido tratamiento con otros fármacos sistémicos para la psoriasis frente al 67% (N=55) que sí habían recibido alguno de ellos (imagen 2). El número de fármacos sistémicos que recibieron previamente los pacientes no naïve, queda reflejado en la imagen 3.

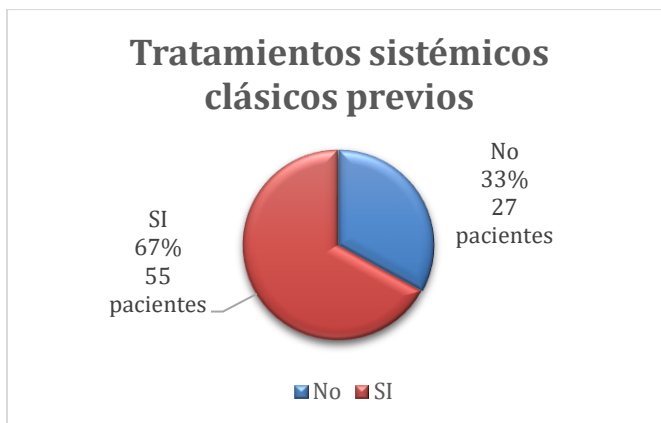


Imagen 2. Tratamientos sistémicos previos (frecuencia relativa).

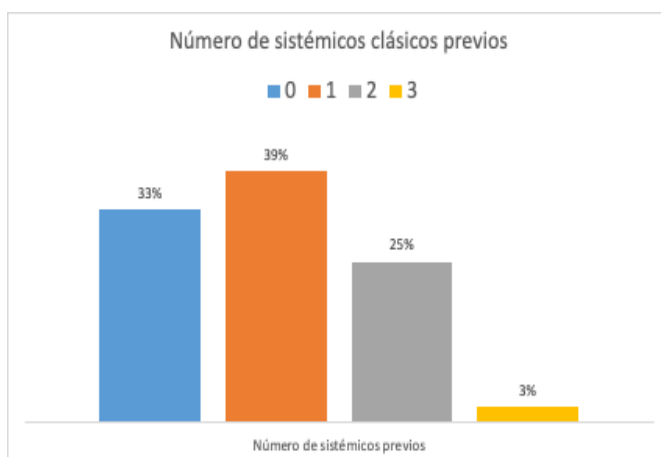


Imagen 3. Nº tratamientos sistémicos previos (frecuencia relativa).

Respecto al porcentaje de los pacientes de la muestra que recibieron fármacos sistémicos, 67% (N=55), se encuentra que, en mayor proporción con un 40,2% del total (N=33), el metotrexato fue el tratamiento que en más ocasiones se había prescrito. La ciclosporina se usó en un 20,7% (N=17) de los pacientes, el acitretino en un 11% (N=9), la fototerapia en un

19,5% (N=16) y, aquellos que previamente habían estado en tratamiento con fumaratos, representaban tan solo el 3,7% (N=3) de la muestra total.

El número en términos absolutos de los pacientes que recibieron cada tipo de fármaco sistémico queda reflejado en la imagen 4.

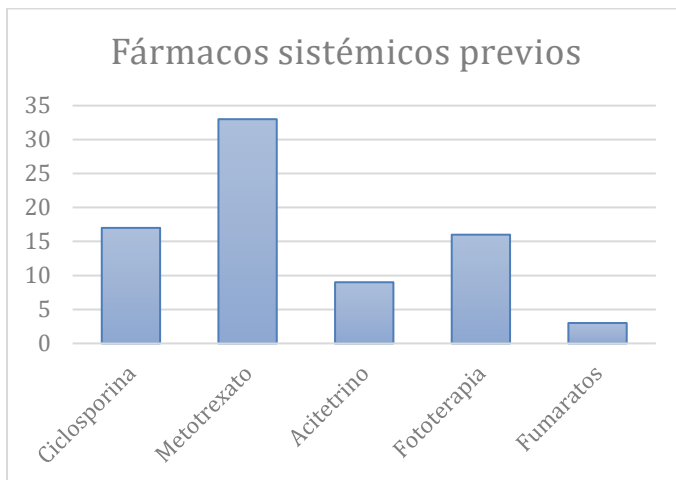


Imagen 4. Nº sistémicos previos (frecuencias absolutas).

El 35,4% (N=29) de los pacientes se encontraba en tratamiento con metotrexato al momento del inicio del apremilast, el 11% (N=9) y el 9,8% (N=8) con ciclosporina y acitretino respectivamente, el 2,4% (N=2) con fumaratos, y el 41,5% (N=34) no percibía ningún tratamiento sistémico al inicio del apremilast.

### 5.1.5 Tratamiento previo con fármacos biológicos

Tan solo un 8,5% del total de pacientes (N=7) habían estado previamente con tratamientos biológicos (imagen 5).



Imagen 5. Tratamientos biológicos previos (frecuencia sobre el total de pacientes).

De los 7 pacientes en tratamiento con biológicos previos, 3 habían recibido 1 fármaco biológico, 3 fueron tratados con 2 fármacos previamente, y 1 paciente había recibido tres fármacos biológicos con anterioridad, quedando representados estos datos en la imagen 6.

El desglose de los fármacos recibidos por dichos pacientes se puede consultar en la Tabla 3.

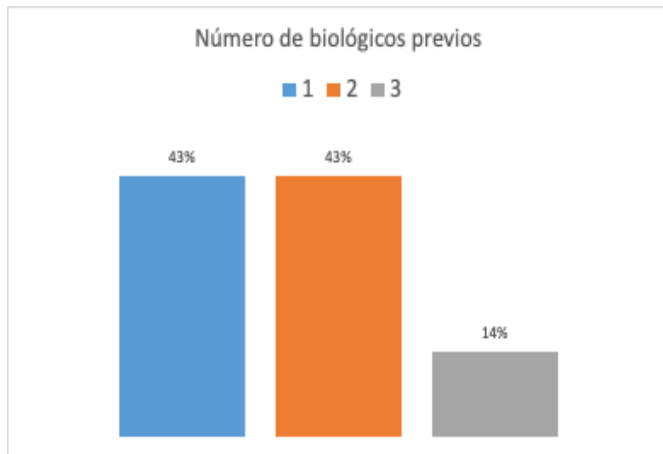


Imagen 6. Nº biológicos previos (frecuencias relativas sobre los pacientes con tratamiento biológico previo).

Fármacos recibidos	
<b>Paciente 1</b>	Etanercept, adalimumab, ustekinumab.
<b>Paciente 2</b>	Etanercept, secukinumab.
<b>Paciente 3</b>	Adalimumab
<b>Paciente 4</b>	Infliximab, adalimumab.
<b>Paciente 5</b>	Etanercept, ustekinumab.
<b>Paciente 6</b>	Etanercept.
<b>Paciente 7</b>	Etanercept.

Tabla 3. Tratamientos biológicos recibidos con anterioridad por los pacientes que recibieron dicha terapia.

### 5.1.6 Interrupción tratamiento con apremilast

El 62,2% de los pacientes (N=51) interrumpieron por alguno de los motivos indicados en la tabla 4 el tratamiento con apremilast frente al 37,8% (N=31) que continúan con el tratamiento.

	<b>N</b>	<b>% sobre el total de abandonos</b>
Acontecimiento adverso	11	21,6%
Fallo primario	17	33,3%
Fallo secundario	15	29,4%
Pérdida de seguimiento	1	1,9%
Decisión del paciente	5	9,8%
Otros	2	4%

Tabla 4. Motivos interrupción tratamiento apremilast (frecuencias absolutas y relativas).

La causa principal de abandono, constatada en el 20,7% (N=17) de los casos, fue el fallo primario del fármaco; es decir, aquellos pacientes en los cuales no hay mejoría clínica evidente tras la introducción del mismo. La segunda causa más frecuente de discontinuación fue el fallo secundario, entendido éste como situaciones en las que el fármaco en primera instancia produjo respuesta clínica, perdiéndose esta efectividad constatada posteriormente, lo cual se produjo en el 18,2% (N=15) del total de pacientes. En tercer lugar, se objetivó un 13,4% (N=11) de reacciones adversas que obligaron a suspender el tratamiento.

Se produjeron 29 efectos adversos en 29 pacientes.

El número de pacientes con suspensión del fármaco por efectos adversos no coincide con el número total de efectos adversos presentados en el total de la muestra, ya que en 29 pacientes se presentaron efectos adversos, de los cuales 18 no motivaron la suspensión del fármaco al ser éstos de escasa intensidad.

### 5.1.7 Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes quedan reflejados en la imagen 7.

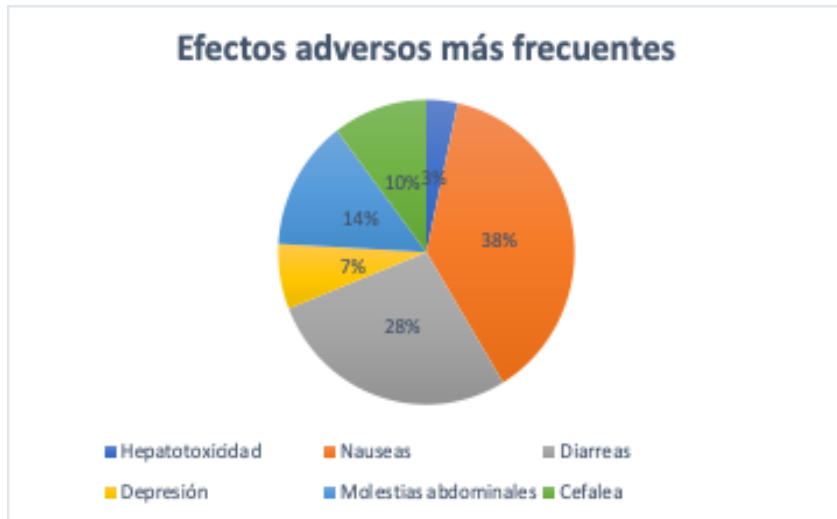


Imagen 7. Efectos adversos más frecuentes (frecuencias relativas).

Dentro de los 11 pacientes que suspendieron el tratamiento a causa de los efectos adversos presentados lo hicieron por:

- Náuseas: 4 (37%, 4,8% del total muestral).
- Depresión: 1 (9%, 1,2% del total muestral).
- Molestias abdominales 3 (27%, 3,6% del total muestral).
- Diarreas: 1 (9%, 1,2% del total muestral).
- Hepatotoxicidad (elevación de enzimas hepáticas): 1 (9%, 1,2% del total muestral).
- Cefalea: 1 (9%, 1,2% del total muestral).

### 5.1.8 Duración tratamiento con apremilast

La media de tratamiento en meses de los pacientes a fecha de inicio de inicio del estudio (recogida de datos) fue de 14,3 meses con una desviación estándar de 13,27 y un rango comprendido entre 0 y 69.

En un 86,6% de los casos (N=71) apremilast fue prescrito como única opción terapéutica sistémica mientras que en un 13,4% (N=11) fue combinado con otros fármacos, expuestos en la imagen 8.

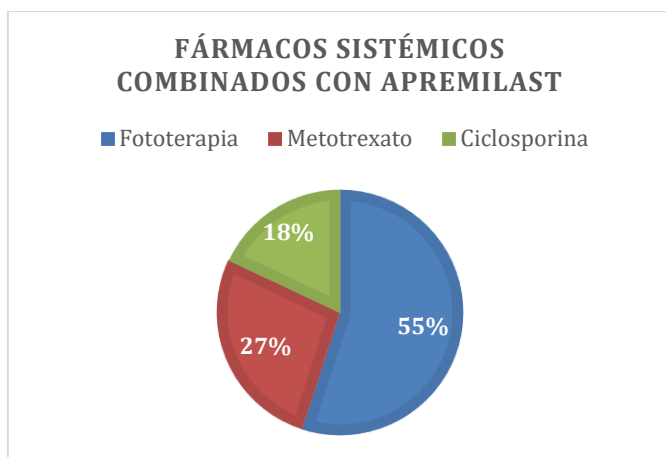


Imagen 8. Apremilast en combinación con otros tratamientos (frecuencias relativas).

### 5.1.9 PASI, BSA, DLQI y PGA medios

La media de los PASI, BSA, DLQI y PGA basales, a la semana 16, semana 24 y semana 52 quedan reflejados en la tabla 5.

	PASI Media (N)	BSA Media (N)	DLQI Media (N)	PGA Media (N)
Basal	9,09 (82)	12,6 (25)	4,66 (9)	4,57 (19)
Semana 16	4,84 (63)	5,75 (25)	2,33 (9)	1,42 (19)
Semana 24	4,50 (43)	4,68 (25)	1,66 (9)	1,63 (19)
Semana 52	3,5 (29)	4,77 (25)	1,55 (9)	1,57 (19)

Tabla 5. Media de PASI, BSA, DLQI y PGA en tiempo 0 (basal) y mediciones sucesivas.

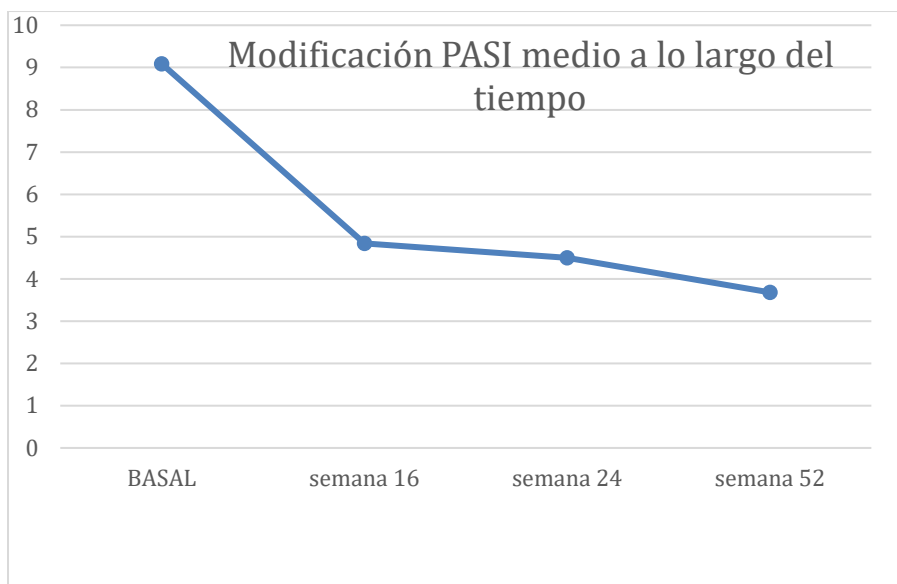


Imagen 9. Modificación de valores PASI medio en etapas sucesivas de seguimiento.

En este caso las pérdidas son atribuibles a falta de seguimiento cronológico, ausencia de recogida de datos a estudio en historia clínica electrónica (HCE) o abandono por efectos adversos u otras causas descritas en el apartado 5.1.6 del estudio.

## 5.2 Descripción de la efectividad de apremilast

### 5.2.1 Disminución de gravedad de la enfermedad a lo largo del tiempo en pacientes en tratamiento con apremilast.

En la tabla 6 queda reflejada la disminución del PASI a lo largo del seguimiento del estudio, no obstante, para comprobar si hay diferencias estadísticamente significativas se aplicaron test de contraste de hipótesis no paramétricos basados en medidas repetidas en los 26 pacientes que tenían registrado las cuatro etapas del seguimiento.

En pacientes con psoriasis moderada-grave en tratamiento con apremilast, el PASI se modifica de manera progresiva y significativa a lo largo de las semanas de tratamiento tal y como queda reflejado en la tabla 7:

	Media	Desviación estándar	N
PASlbasal	7,6231	4,52197	26
PASlsem16	3,5392	3,08898	26
PASlsem24	2,8731	2,84795	26
PASlsem 52	3,5000	3,94897	26

Tabla 6. Valores medios de PASI a lo largo de seguimiento.

Efecto	Valor	F	Gl de hipótesis	gl de error	Sig.
PASI Traza de Pillai	,668	15,442 <sup>b</sup>	3,000	23,000	,000
Lambda de Wilks	,332	15,442 <sup>b</sup>	3,000	23,000	,000
Traza de Hotelling	2,014	15,442 <sup>b</sup>	3,000	23,000	,000
Raíz mayor de Roy	2,014	15,442 <sup>b</sup>	3,000	23,000	,000

Tabla 7. Pruebas multivariante aplicadas a medición de PASI a lo largo de seguimiento.

Lo mismo ocurre con el BSA (N=25), ya que los valores se han ido modificando de manera estadísticamente significativa a lo largo del tiempo, siendo su media de 12,60, 5,75, 4,68 y 4,77 para las semanas 0, 16, 24, 52 respectivamente.

En lo relativo al PGA y DLQI (tabla 8), a pesar de la reducción aparente constatada a lo largo del seguimiento, no se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas entre todas sus medias en las diferentes etapas del seguimiento.

Sí que se identificaron reducciones estadísticamente significativas del DLQI entre las S.0 y S.16 como podemos observar en la tabla 9.

	Media	Desviación estándar	N
DLQlbasal	4,6667	4,06202	9
DLQlsem16	2,3333	3,20156	9
DLQlsem24	1,6667	2,64575	9
DLQlsem 52	1,5556	3,67801	9

Tabla 8. Valores medios de DLQI a lo largo de seguimiento.

Efecto	Valor	F	Gl de hipótesis	gl de error	Sig.
DLQI Traza de Pillai	,512	14,692 <sup>b</sup>	1,000	14,000	,002
Lambda de Wilks	,488	14,692 <sup>b</sup>	1,000	14,000	,002
Traza de Hotelling	1,049	14,692 <sup>b</sup>	1,000	14,000	,002
Raíz mayor de Roy	1,049	14,692 <sup>b</sup>	1,000	14,000	,002

Tabla 9. Pruebas multivariante aplicadas a medición de DLQI a lo largo de seguimiento.

### 5.2.2 Relación entre el peso y valores PASI/BSA/DLQI/PGA basales y en medidas sucesivas

Para conocer el grado de influencia del peso en la gravedad de la psoriasis medida con las mencionadas escalas se usó el coeficiente de correlación de Spearman. En el que el 0 implica ausencia de correlación, el -1 correlación máxima negativa y +1 correlación máxima positiva.

En cualquier caso, al aplicar este coeficiente tanto en escalas PASI, BSA, DLQI y PGA se mostraron valores de correlación muy débiles y ninguno de esos valores alcanzó el grado de significación estadística ( $P < 0,05$ ) por lo que podemos afirmar que, en nuestra muestra, no se encontró asociación entre el peso (kg) y un mejor o peor control de la psoriasis medido en las diferentes escalas de actividad de la enfermedad. (Anexo 2)

### 5.2.3 Relación entre IMC y valores PASI/BSA/DLQI/PGA basales y medidas sucesivas.

Para determinar si el IMC influye en la gravedad de la psoriasis viendo cómo se relaciona en las diferentes escalas de actividad de la enfermedad se utilizó nuevamente el coeficiente de correlación de Spearman, dado que los datos a analizar no se ajustaron a la distribución normal.

En nuestra muestra, no se encontró asociación entre el IMC (kg) y un mejor o peor control de la psoriasis medido en las diferentes escalas de actividad de la enfermedad (Anexo 3).

#### **5.2.4 Relación entre HTA y valores PASI/BSA/DLQI/PGA basales y medidas sucesivas.**

Para comparar los datos y dado que los parámetros de medición de gravedad en psoriasis no se ajustan a una distribución normal (excepto el DLQI basal) se usó la prueba de U de Mann-Whitney.

A pesar de que el DLQI basal siga una distribución normal, el tamaño muestral en este caso nos obligó a usar para el análisis de datos un test no paramétrico, optando en este caso por la prueba anteriormente citada.

Los resultados arrojados demostraron que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el PASI basal (11,39 en pacientes hipertensos frente a 7,77 en pacientes normotensos) y el BSA basal (18,41 en pacientes hipertensos frente a 9,96 en pacientes normotensos) y en aquel medido a la semana 52 (8,92 en pacientes hipertensos vs 3,48 en normotensos), por lo que la HTA parece condicionar un peor control de la psoriasis en la muestra estudiada.

Sin embargo, esas diferencias no se constataron en las otras escalas de medida de la gravedad de la enfermedad.

La fuerza de asociación entre estas variables se realizó con el coeficiente de correlación de rho de Spearman, que, aunque esta prueba principalmente está diseñada para comparar variables cuantitativas entre sí, comparando como en nuestro caso, una variable dicotómica y una cuantitativa, puede ser de utilidad para obtener una aproximación cuantitativa del efecto de la HTA sobre el PASI basal, BSA basal y BSA a la semana 48-52.

Los resultados fueron estadísticamente significativos: 0,355, 0,432 y 0,389 indicando que la presencia de HTA se relaciona de manera positiva débil-moderada con incrementos en el PASI basal, BSA basal y BSA a las semanas 48-52 respectivamente (Anexo 4).

#### **5.2.5 Relación entre diabetes y valores PASI/BSA/DLQI/PGA basales y medidas sucesivas.**

Para determinar si la presencia de diabetes influía en la evolución y gravedad de la psoriasis medida con las escalas PASI/BSA/DLQI/PGA en las diferentes semanas (basal, semana 16, semana 24 y semana 48-52), se realizaron test comparativos entre diabéticos y no diabéticos para cada una de las variables de gravedad en cada momento del tiempo. Al no ajustarse los datos a una distribución normal ni disponer de un tamaño muestral suficiente para lo propio, se utilizaron nuevamente test estadísticos no paramétricos como la U de Mann-Whitney.

Como se ha explicado en apartados anteriores, a pesar de que el valor DLQI basal se ajusta a la normal, no es adecuada la prueba T de student puesto que el valor n de la muestra de diabéticos en este caso es tan solo de 13 pacientes, siendo preceptivo nuevamente el uso de test no paramétricos.

Los resultados obtenidos mostraron diferencias estadísticamente significativas únicamente en el PASI basal entre diabéticos (8,73) y no diabéticos (11,02), con un valor P de 0,045.

En este caso el valor de la correlación de rho de Spearman fue de 0,223 con un valor P de 0,044 lo que implica que la diabetes mellitus se relaciona de manera positiva-débil con incrementos en el PASI basal (Anexo 5).

#### **5.2.6 Relación entre dislipemia y valores PASI/BSA/DLQI/PGA basales y medidas sucesivas.**

En la muestra estudiada (pacientes con psoriasis moderada-grave) en tratamiento con apremilast, y tras la aplicación de la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney, la dislipemia no parece influir en la evolución de la enfermedad, no habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin dislipemia en los PASIS, DLQIS, PGA y BSA medidos en las semanas 0,16,24 y 52 (Anexo 6).

#### **5.2.7 Relación entre hígado graso y valores PASI/BSA/DLQI/PGA basales y medidas sucesivas.**

En este caso, y como en las situaciones previas dado que los valores de PASI/DLQI/BSA y PGA no se ajustan a la distribución normal se aplicó nuevamente el estadístico de U de Mann-Whitney.

Al analizar los resultados, en ninguno de ellos se constataron diferencias estadísticamente significativas que no pudieran ser atribuidas al azar, por lo que podemos concluir que en la muestra estudiada, la presencia de hígado graso parece no influir en la gravedad de la psoriasis, no habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas en los valores de PASI, BSA, PGA y DLQI a lo largo de las diferentes semanas entre pacientes con y sin hígado graso (Anexo 7).

### 5.2.8 Relación entre tabaquismo y valores PASI/BSA/DLQI/PGA basales y medidas sucesivas.

Para comprobar si existen diferencias en el PASI, DLQI, PSA y BSA basal (o en las sucesivas mediciones) entre fumadores, no fumadores y exfumadores usamos un test estadístico que nos permitiese comparar una variable cuantitativa continua (escalas de actividad psoriasis) con una variable cualitativa no dicotómica de 3 grupos (fumadores, no fumadores, ex fumadores) siendo en este caso el test de Kruskal-Wallis el estadístico a utilizar, ya que la distribución no se ajustaba a la normal y se manejan tamaños muestrales pequeños.

Al aplicar dicha prueba estadística para comparar el PASI de los diferentes grupos en los distintos momentos del tiempo en que se registraron (basal, semana 16, semana 24 y semana 48-52), no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Lo mismo ocurrió al analizar los valores de PGA y DLQI basales y en mediciones sucesivas, ninguno de ellos alcanzó valores con  $P < 0,05$ .

Comparando el valor de BSA basal entre fumadores, no fumadores y exfumadores con el estadístico de Kruskal-Wallis se obtuvo una  $P = 0,04$ , no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el BSA medidas en otros momentos del tiempo (tabla 10).

	BSAbasal	BSAsem16	BSAsem24	BSAsem48_52
Chi-cuadrado	6,245	2,204	,997	,154
gl	2	2	2	1
Sig. asintótica	,044	,332	,607	,695

Tabla 10. Aplicación del test de Kruskal-Wallis para comparar BSA en diferentes etapas del seguimiento en pacientes fumadores, ex-fumadores y no fumadores.

Para conocer entre qué grupos se habían establecido dichas diferencias no atribuibles al azar, se realizó una comparación dos a dos entre los tres grupos mencionados, con los siguientes resultados (tablas 11, 12 y 13):

1. Comparación entre grupos: no fumadores/fumadores.

	BSAbasal
U de Mann-Whitney	280,000
W de Wilcoxon	580,000
Z	-1,393
Sig. asintótica (bilateral)	,164

Tabla 11. Aplicación del test U de Mann-Whitney para comparar los valores de BSA basal entre fumadores y no fumadores.

No encontrando diferencias estadísticamente significativas en este caso (P=0,164).

2. Comparación entre grupos: si fumadores/ ex fumadores

	BSAbasal
U de Mann-Whitney	43,500
W de Wilcoxon	508,500
Z	-1,974
Sig. asintótica (bilateral)	,048
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,046 <sup>b</sup>

Tabla 12. Aplicación de Aplicación del test U de Mann-Whitney para comparar los valores de BSA basal entre fumadores y ex-fumadores.

En este caso se demuestran diferencias estadísticamente significativas (P=0,046).

### 3. Comparación entre grupos: no fumadores/ ex fumadores

	BSAbasal
U de Mann-Whitney	31,500
W de Wilcoxon	331,500
Z	-2,100
Sig. asintótica (bilateral)	,036
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,033 <sup>b</sup>

Tabla 13. Aplicación del test U de Mann-Whitney para comparar los valores de BSA basal entre no fumadores y ex-fumadores.

En este subgrupo también encontramos diferencias estadísticamente significativas ( $P=0,33$ ).

Sin embargo, tras aplicar la corrección de Bonferroni al realizar comparaciones múltiples ( $N=3$ ) y aumentar el nivel de exigencia de la significación estadística a  $p<0,016$ , no se han podido constatar estas diferencias.

Por lo cual, tras la interpretación de datos, en la muestra estudiada (pacientes con psoriasis moderada-grave en placas en tratamiento con apremilast), el tabaco no parece influir en la evolución de la enfermedad, no habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas en los PASIS, DLQIS, PGA, BSA medidos en la semana 0,16,24 y 52.

### **5.3 Resumen de los hallazgos**

En definitiva, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los siguientes puntos:

- En pacientes con psoriasis moderada-grave en placas en tratamiento con apremilast, el PASI se modifica disminuyendo de manera progresiva y significativa a lo largo de las semanas 0,16, 24 y 52.
- Entre el DLQI basal y aquel medido en la semana 16 de tratamiento en los pacientes en tratamiento con apremilast.
- Entre el PASI basal y el BSA basal y aquel medido a la semana 52 entre los pacientes hipertensos y no hipertensos, por lo que la HTA parece condicionar un peor control de la psoriasis en la muestra estudiada.
- Entre el PASI basal registrado en diabéticos y no diabéticos de aquellos pacientes que inician tratamiento con apremilast, pero no así en el tratamiento a medio y largo plazo según lo observado en este estudio.

## 6. Discusión

El presente trabajo tenía como principal finalidad describir la efectividad y persistencia de apremilast al año de tratamiento en pacientes con psoriasis en placas moderada-grave.

Nuestro estudio demuestra que los pacientes tratados con apremilast en condiciones de práctica habitual en el sector III de Zaragoza poseen unas características distintas a las observadas en los ensayos clínicos <sup>37,38,39</sup>.

El perfil de nuestros pacientes difiere de los incluidos en los ensayos clínicos ESTEEM 1 <sup>38</sup> y 2 <sup>39</sup> en aspectos tales como la edad media, siendo la de nuestra muestra de 53 años y la de los mencionados estudios de 45 y 46 años respectivamente, pero se mantiene similar en lo relativo a la proporción de hombres y mujeres, con un 64% de los primeros, siendo este valor superponible a lo obtenido en las citadas experiencias (67,4% y 64,2%). Otras experiencias clínicas de vida real y práctica habitual, como las del grupo Español de psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) (GPs) que incluía un total de 377 pacientes, contaba con un mayor número de mujeres entre sus participantes (n=201, 53,3%) <sup>49</sup>, así como la de Mayba et al <sup>50</sup>, con un total de (n=45, 55,9%).

El IMC medio de la muestra fue de 28,6, coincidiendo éste con el valor obtenido en el estudio del GPs (28,6 ± 5,6) <sup>49</sup>, y siendo similar a los obtenidos en otros ensayos clínicos (31,2 y 30,9% respectivamente) <sup>38,39</sup>.

Asimismo, se halló que un 31% de los pacientes (N=25) presentaban obesidad (IMC mayor o igual al 30), porcentaje también similar al registrado en el GPs (29,5%, N=77) <sup>49</sup>.

La comorbilidad más frecuente en nuestro estudio fue la dislipemia, presente en el 39% (N=32) de los pacientes, seguida de la HTA, presente en el 36,6% (N=30) de los casos. En las citadas experiencias del GPs, estas dos comorbilidades fueron las que mayor representación obtuvieron en la muestra, si bien el primer lugar lo ocupó la HTA <sup>49</sup>.

La artritis psoriásica se constató en el 14,6% (N=12) de los pacientes, frente a un 10,9% en el GPs <sup>49</sup>, siendo esta una razón añadida para el uso del fármaco que nos atañe, puesto que se trata de una molécula con aprobación para esta indicación, y que en los ensayos clínicos de fase III <sup>43,44,45</sup> donde se evaluó la eficacia la misma en artropatía psoriásica, mostró que el 40% de los pacientes tratados presentaron una respuesta ACR20 frente a rama placebo en la semana 16.

Tan sólo 4 pacientes presentaron antecedentes de hepatitis, siendo en todos los casos causado por el virus de la hepatitis C (4,9%). En el estudio del GPs <sup>49</sup>, el total de casos de hepatitis C fue de 17, junto con otros 13 casos de hepatitis B, no habiendo encontrado ninguno

en nuestra muestra. El uso de apremilast en estos casos está justificado y puede ser una alternativa terapéutica segura en pacientes con patología hepática, ya que carece, prácticamente, de hepatotoxicidad <sup>51</sup>.

El 9,8% (N=9) del total de casos estudiados tenía como antecedente el consumo perjudicial de alcohol. Cabe destacar, además, la prevalencia muestral del 12,2% (N=10) de hígado graso, dato no reflejado en otros estudios consultados <sup>49,52</sup> lo cual resulta interesante por el probable papel protector de apremilast en este tipo de patologías.

El uso de apremilast parece, según ficha técnica, ser seguro en los pacientes con diagnóstico previo o actual de neoplasia <sup>36</sup> al no incurrir su uso en una inmunosupresión clínicamente relevante. En nuestra muestra un 12,1% (N=10) de pacientes presentaron procesos neoplásicos previos, siendo el más frecuente el cáncer de pulmón con dos casos. En la experiencia del GPs, la neoplasia más frecuente fue la de mama con 16 casos, seguido del cáncer de pulmón con 13 <sup>49</sup>.

Respecto al tratamiento previo recibido, un 67% (N=55) de nuestros pacientes habían recibido tratamientos sistémicos previos: un 39% de los pacientes (N=32) habían llevado un único fármaco con anterioridad, un 25,6% (N=21) 2 fármacos y 2,4% (2 pacientes) habían sido tratados con anterioridad con otros 3 fármacos diferentes; siendo los más frecuentes y por este orden; metotrexato, fototerapia, ciclosporina, acitretino y en último lugar fumaratos. Un 33% de los pacientes no recibieron tratamiento sistémico previo por contraindicación a los diferentes fármacos sistémicos disponibles en primera línea.

Estos datos contrastan con los obtenidos en otros estudios de práctica clínica como en el GPs <sup>49</sup> con un porcentaje de 75,3%, Mayba et al. <sup>50</sup> con un 67%, Vijuic et al <sup>53</sup> con un 85,4% y estudio APPRECIATE <sup>52</sup> con un 68,3% lo que parece presuponer que en nuestros centros apremilast se erige como una alternativa prioritaria frente al uso de otros fármacos sistémicos clásicos, desplazando a éstos últimos.

Un 8,5% (N=7) de los pacientes recibieron previamente tratamiento con algún fármaco biológico. De los cuales, 3 pacientes recibieron un sólo fármaco biológico, 3 pacientes habían recibido 2 moléculas diferentes y un último paciente había sido tratado con 3 fármacos biológicos previamente. Las moléculas usadas de forma más frecuente, de igual forma que en el GPs <sup>49</sup> fueron los anti TNF en primer lugar, seguidos de los anticuerpos anti IL 23 y anti IL 17. En este caso, el porcentaje, aunque menor que el constatado el estudio del GPS (donde el 21,7% de los pacientes habían recibido tratamiento biológico previo) es acorde a los valores mostrados en otros estudios como el de Vijuic et al. <sup>53</sup> (6,3%) y APPRECIATE <sup>52</sup> (15%).

Dado el posicionamiento del fármaco dentro de las alternativas terapéuticas en nuestra comunidad autónoma (Aragón), donde su uso está situado de forma preferente previo a la

indicación de terapias biológicas, nos encontramos lejos del perfil de los pacientes que se incluyeron en los estudios pivotaes, en donde con frecuencia habían fracasado los tratamientos biológicos, pudiendo esto modificar las perspectivas de respuesta. Por ejemplo, en el ensayo clínico ESTEEM 1 <sup>38</sup> y ESTEEM 2 <sup>39</sup> un 29% y 34% habían recibido tratamiento biológico previo.

Al igual que en el estudio APRECCIATE (PASI basal medio de 8,3) <sup>52</sup> y GPs <sup>49</sup> (PASI basal medio de 11), nuestros pacientes parten de una afectación cutánea moderada, pero ligeramente superior, con un PASI basal medio de 9,09; contrastando ello con estudios de mayor dimensión como el ESTEEM 2, donde se partía de valores medios de PASI basal de 19 <sup>39</sup>.

Publicaciones previas ya habían demostrado en la práctica diaria habitual esta tendencia a tratar con apremilast a pacientes con menor gravedad clínica <sup>52,53</sup>, lo que sugiere que la indicación de apremilast en vida real es diferente en la práctica clínica que en los ensayos, así como el perfil de paciente.

Aunque los índices PASI, BSA, DLQI y PGA son herramientas útiles para evaluar la gravedad de la psoriasis en los pacientes y la eficacia del tratamiento, en el presente estudio su uso solo pudo ser recogido en los habituales 4 momentos del tiempo (basal, semana 16, semana 24 y semana 52) en 26, 25, 9 y 23 pacientes, respectivamente. Estos datos sugieren que el registro de dichas variables no está instaurado de forma consistente en la práctica clínica habitual por lo que, tal y como se sugiere en otros estudios <sup>52</sup>, parece ser necesario mejorar la evaluación de las necesidades de los pacientes, así como las herramientas de medida de gravedad de la enfermedad.

Se constataron reducciones en el PASI medio a lo largo de las diferentes etapas de seguimiento (basal: 9,09; semana 16: 4,84; semana 24: 4,50; semana 52: 3,68) que fueron estadísticamente significativas para los pacientes que cumplieron todos los periodos de seguimiento.

A los seis meses de seguimiento (semana 24) el PASI basal es ligeramente superior a otros estudios revisados como APPRECIATE <sup>52</sup> donde el PASI medio tras seis meses (24 semanas) de tratamiento fue de 3,4 frente al mencionado de 4,50 en nuestra muestra.

En la experiencia del GPs <sup>49</sup>; el PASI medido a las 52 semanas fue de 3, frente al 3,68 obtenido en nuestra serie.

La modificación en los valores del BSA también fue estadísticamente significativa para todos aquellos pacientes que cumplieron todas las etapas de seguimiento, con una disminución progresiva en sus valores en las diferentes mediciones en la semana 0, semana 16 y semana

24: 12,6, 5,75, 4,68 hasta la semana 52 donde el valor medio fue de 4,77 muy similar al obtenido a los 6 meses, y denotando una cierta tendencia al mantenimiento.

Al analizar los valores de la escala DLQI, tan solo se observó una reducción estadísticamente significativa entre la semana 0 y la semana 16, siendo necesario un incremento muestral para confirmar lo propio en las semanas sucesivas, puesto que fueron pocos los pacientes que tenían dichos valores registrados (n=9). Sin embargo, en la semana 52 la media de DLQI era menor a 2 lo que habla a favor de la importante mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

Tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las modificaciones del PGA a lo largo del tiempo a pesar de su reducción aparente, probablemente debido a la falta de registros de dicha variable, condicionando ello la obtención de resultados estadísticamente significativos, y evidenciando la necesidad de un mayor tamaño muestral para llevar a cabo dicho análisis.

A pesar de ello, sí que se observó una reducción aparente de los mismos.

Al realizar estudios comparativos de la gravedad de la psoriasis entre distintos grupos de pacientes, todos ellos en tratamiento con apremilast, en función de la presencia de determinados factores de riesgo o comorbilidades, en nuestra muestra, no se encontró asociación entre el peso (kg) y un mejor o peor control de la psoriasis medido en las diferentes escalas de actividad de la enfermedad. A pesar de que es conocido que la obesidad tiene un efecto limitante sobre la respuesta al tratamiento <sup>54,55</sup>, al analizar la eficacia de apremilast según el peso en nuestra muestra (N=82) las diferencias en función del peso no fueron significativas; dato superponible al que Vujic et al. <sup>53</sup> (N=37) obtuvo, donde las diferencias entre pacientes obesos y no obesos tampoco obtuvieron significación estadística. Sin embargo, esta ausencia de correlación puede deberse al reducido tamaño muestral en sendos estudios.

Al analizar la relación entre el IMC y la gravedad de la psoriasis medida en escalas, llama la atención la correlación negativa existente entre IMC y determinados valores de DLQI, PASI, PGA y BSA, sin embargo, como ya se ha apuntado, dichas asociaciones parecen ser explicadas por el azar sin alcanzar significación estadística en ninguno de ellos.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la disminución de valores en las escalas de gravedad de la psoriasis y la presencia de dislipemia, hígado graso y tabaquismo.

Sin embargo, sí que hallaron una tendencia a tener valores menores en la escala de medición entre el PASI basal y el BSA basal y aquel medido a la semana 52 entre los pacientes

hipertensos y no hipertensos, por lo que la HTA parece condicionar un peor control de la psoriasis en la muestra estudiada.

Amstrong et al <sup>56</sup> estudia la asociación de la psoriasis con una mayor prevalencia e incidencia de diabetes. En nuestro caso un total de 15,9% (N=1) pacientes presentaban diabetes.

En el análisis estadístico se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el PASI basal registrado en diabéticos y no diabéticos de aquellos pacientes que inician tratamiento con apremilast, sin embargo, su presencia no se asoció con un peor resultado a la semana 52 de tratamiento con apremilast.

En nuestro estudio, se identificaron como variables de mala respuesta al tratamiento las previamente mencionadas, pero se ha de tener en cuenta que dicho empeoramiento no fue constatado en todas las etapas del seguimiento.

El perfil de seguridad de apremilast confirmó el ya observado en los ensayos clínicos revisados <sup>38, 39</sup> De manera similar a otros estudios de práctica clínica <sup>49</sup>, la proporción de efectos adversos fue menor que la de los ensayos (35,4 vs 67-79%) <sup>38,39</sup> e incluso significativamente menor que la observada en otros estudios de práctica clínica, como el estudio APPRECIATE <sup>52</sup> con un tamaño muestral similar (n=80) donde el porcentaje de efectos adversos fue aparentemente mayor: 47%.

Los efectos adversos considerados más relevantes fueron los gastrointestinales (náuseas 13,4% (N=11), diarreas 9,8% (N=8), y molestias abdominales 4,9% (N=4). En general, se considera que su conocimiento y manejo precoz pueden permitir minimizarlos y continuar el tratamiento con apremilast en la mayoría de los pacientes <sup>57</sup>. Sin embargo, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento con apremilast debido a la aparición de efectos adversos fue mayor que en los ensayos clínicos revisados (13,4% vs 6,6-7,3%), puesto que, ante problemas de tolerabilidad, y dada la existencia de alternativas terapéuticas en la práctica clínica real la sustitución de la molécula por otra es una herramienta muy utilizada ante la aparición de efectos adversos <sup>47</sup>.

De forma similar, Lee et al.<sup>58</sup> detectaron un abandono del fármaco en un 23% de los pacientes debido a dichos efectos adversos después de un periodo medio de 123 días en una serie de 77 pacientes, Herranz et al <sup>52</sup> de 16-23% de los pacientes en un periodo medio de 180 días en una serie de 80 pacientes.

En nuestra serie, fueron en total 11 pacientes (21,6%) los que abandonaron el tratamiento por este motivo, siendo las causas más frecuentes: náuseas (4 pacientes, 4,8%), molestias abdominales (3 pacientes 3,6%) seguidos de depresión, diarreas, hepatotoxicidad y cefalea con un caso cada uno de ellos (1,2%).

Aunque la ficha técnica de apremilast advierte sobre su uso, debiendo ser cauteloso en aquellos pacientes diagnosticados previamente de depresión <sup>36</sup>, el 24% (N=19) de los pacientes de nuestro estudio presentaban al menos un antecedente psiquiátrico. De todos ellos, un 8,5% (N=7) habían tenido al menos un episodio depresivo previo, y un 8,5% (N=7) habían sido diagnosticados en alguna ocasión de trastorno adaptativo mixto. Ninguno de ellos presentó alguna complicación durante el tratamiento con apremilast, y tan solo una paciente de la muestra fue derivada a consultas de psiquiatría; descartándose por esta vía la presencia de un proceso depresivo secundario a uso de apremilast.

No obstante, este estudio presenta algunas limitaciones inherentes a su diseño retrospectivo, así como la inexistencia de un grupo control o la disponibilidad de datos en algunos pacientes. El hecho de que haya un porcentaje bajo de pacientes con valores de PASI, BSA, PGA y DLQI disponibles puede haber influenciado en los análisis realizados.

Los datos informados se limitaron a 52 semanas y no proporcionan información de seguridad o eficacia a más largo plazo. Los resultados en esta población de estudio pueden no ser generalizables a pacientes con formas de psoriasis distintas a la psoriasis moderada-grave en placas o aquellos que fueron excluidos de este estudio.

## 7. Conclusiones

- El estudio muestra que los pacientes que iniciaron tratamiento con apremilast en la práctica clínica en el sector III de Zaragoza (HCU, centro de especialidades Inocencio Jiménez, Ejea y Tarazona) presentaban una afectación cutánea menor que aquellos reclutados en ensayos clínicos. Los resultados del estudio muestran que, a las 16, 24 y a las 52 semanas, se observaron reducciones estadísticamente significativas de las escalas de medida de enfermedad (PASI).
- El perfil en el que según este estudio clínico considera que el uso de apremilast parece predecir mayores posibilidades de éxito sería el de un paciente con psoriasis moderada grave en placas con cifras tensionales en rango, siendo el resto de las comorbilidades estudiadas en la muestra no significativas en la reducción de la enfermedad cuantificada en escalas de medición (PASI, BSA, DLQI, BGA). A pesar de que es conocido que la obesidad tiene un efecto limitante sobre la respuesta al tratamiento, al analizar la eficacia de apremilast en nuestra muestra las diferencias en función del peso no fueron significativas.
- Los efectos secundarios ocurren en casi un tercio de los pacientes, principalmente en forma de trastornos gastrointestinales, y aunque son en su mayoría de carácter leve-moderado, pueden comprometer la adherencia al tratamiento. A pesar del buen perfil de seguridad del fármaco, un sustancial porcentaje de pacientes en nuestra serie suspendieron el tratamiento por efectos adversos, no obstante, la causa principal de abandono fue el fallo primario y secundario del fármaco, dado que en la práctica clínica real existe la posibilidad de probar nuevas moléculas para pacientes con psoriasis moderada-grave. El hecho de que el mecanismo de acción del fármaco sea inmunomodulador y no inmunosupresor, permite su uso adecuado en pacientes con ciertas comorbilidades tales como infecciones latentes y diagnóstico previo de proceso oncológico.
- El tiempo medio de tratamiento con apremilast fue de 14,2 meses con una DE de 13,27. Los datos que examinen la eficacia a largo plazo de apremilast serían de interés para obtener una visión más completa del fármaco. Según estos datos y los revisados en estudios previos, apremilast proporciona una opción terapéutica segura y efectiva para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave.

## **8. Conflicto de intereses**

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## **9. Autor de correspondencia**

Sara Pilar Martínez Cisneros – Médico Interno Residente 2º año, Servicio de Dermatología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Avda. San Juan Bosco Nº15, 50009, Zaragoza.

[smartinezci@salud.aragon.es](mailto:smartinezci@salud.aragon.es)

## **10. Agradecimientos**

A los integrantes del equipo de dermatología del Hospital Universitario Lozano Blesa y, en especial, al Dr. Mariano Ara Martín y Dr. Pablo Villagrasa Boli por su guía y labor docente a la hora de realizar este proyecto.

## 11. Bibliografía

1. Nestlé FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496-509.
2. Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. Quality of life in patients with psoriasis. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006;4:35.
3. González M, González C, González-Juanatey, C. Psoriasis: una enfermedad cutánea relacionada con riesgo cardiovascular elevado. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2012;103:595-98.
4. Elmetts C, Leonardi C, Davis D, et al.. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019;80: 1073-1113.
5. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriatic and psoriatic arthritis. Section 1. Overview and guidelines of care for treatment with biologics. *J Am Acad dermatol.*2008; 58(5):826-50.
6. Miele L, Vallone S, Cefalo C, et al. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009; 51: 778-86.
7. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:871-81.
8. De Jong E, Seegers B, Gulink M, et al. Psoriasis of the nails associated with disability in a large number of patients; results of a recent interview with 1728 patients. *Dermatology* 1996;193:300-3.
9. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, et al. 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;133:377-85.
10. Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V et al. Prevalencia de la psoriasis en la era de los agentes biológicos. *Actas dermosifiliograf.*2014; 105:504-9.
11. Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet* 2010; 42:985-90.
12. Verhoeven E, Kraaimat F, De Jong E, et al. Individual differences in the effect of daily stressors on psoriasis: a prospective study. *Br J deramtol* 2009; 161: 295-9.
13. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *J Dermatol.* 2021;48: 722-31.
14. Komiya E, Tominaga M, Kamata Y, Suga Y, Takamori K. Molecular and Cellular Mechanisms of Itch in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8406.
15. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology*. 4th edition. Elsevier, 2018, ISBN 978-0-7020-6275-9.

16. Rigopoulos D, Baran R, Chiheb S, et al. Recommendations for the definition, evaluation, and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis: a dermatologist and nail expert group consensus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2019; 81(1): 228-40.
17. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74: 423-41.
18. 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: 563-9.
19. Van de Kerkhof P, Kragballe K, Segaert S, et al. Factors impacting the combination of topical corticosteroid therapies for psoriasis: perspectives from the international psoriasis council. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:1130-9.
20. Kragballe K, Hoffmann V, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 159-66.
21. Carretero G, Puig L, Dehesa L, Carrascosa J, et al. Metotrexato: guía de uso en psoriasis. *Actas dermo-sifiliográficas*. 2010; 101: 600-13.
22. Leis V, Prat I. Manejo práctico de inmunosupresores en dermatología. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2018; 109: 24-34.
23. Carretero G, Ribera M, Belinchón I et al. Acitretina: guía de uso en psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2013; 105: 598-616.
24. Menter A, Gelfand J, Connor C, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic non biologic therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020; 82:1445-86.
25. Jeffrey Z, Steven D, Di Y, et al. Histologic comparison of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor–induced psoriasis and psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020; 83: 71-7.
26. Yuliya L, Hiba Z, Asfandyar M, et al. Drug survival of guselkumab in patients with plaque psoriasis: A 2 year retrospective, multicenter study. *JAAD International* 2021; 4: 49-51.
27. Papp K, Reich K, Paul C, et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175: 273-86.
28. Ruiz-Genao D, Carretero G, Rivera R, et al. Cambios en las tendencias de la prescripción y causas de la interrupción en los tratamientos biológicos indicados en la psoriasis durante los primeros 10 años. Datos obtenidos del registro español Biobadaderm. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2020; 111: 752-60.

29. U.S food and drug administration. Otezla prescribing information; 2017 [internet]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/205437s006lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/205437s006lbl.pdf) [cited 2021, Jun19].
30. European Medicines Agency. Apremilast Prescribing Information; 2020 [internet] Available from: [www.aemps.es/cima](http://www.aemps.es/cima) [cited 2021, Jun19].
31. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriasis arthritis. *Biochem Pharmacol.*2012; 83(12): 1583-90.
32. Schafer P, Parton A, Capone L, et al. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell signal.*2014; 26: 2016-29.
33. Pérez-Aso M, Montesinos M, Mediero A, et al. Apremilast, a novel phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, regulates inflammation through multiple cAMP downstream effectors. *Arthritis Res Ther.*2015; 17:249.
34. Wen A, Sakamoto K, Miller L. The role of the transcription factor CREB in immune function. *J immunol.*2010;185:6413-9.
35. Hoffmann M, Kumar G, Schafer P, et al. Disposition, metabolism and mass balance of apremilast following oral administration. *Xenobiotica.* 2011;41: 1063-75.
36. Otezla-epar-product-information\_en.pdf. (Consultado 23 May 2021). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/otezla-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/otezla-epar-product-information_en.pdf).
37. Papp K, Kauman R, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of apremilast in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: results from a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose comparison study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: 376-83.
38. Papp K, Reich K, Leonardi C, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *Journal of the American Academy of Dermatology.*2015; 73: 37-49.
39. Paul C, Cather J, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *British Journal of Dermatology.* 2015; 173: 1387-99.
40. Strober B, Bagel J, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of apremilast in patients with moderate plaque psoriasis with lower BSA: week 16 results from the UNVEIL study. *Journal of drugs in dermatology: JDD.* 2017. 16: 801-8.
41. Bissonnette R, Haydey R, Rosoph L et al. Apremilast for the treatment of moderate-to-severe palmoplantar psoriasis: results from a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.*2018; 32: 403-10.
42. Van Voorhees A, Gold L, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of apremilast in patients with moderate to severe plaque psoriasis of the scalp: results of a phase 3b,

- multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020; 83:96-103.
43. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis*. 2014;73: 1020–6.
  44. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. A phase III, randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis: results of the PALACE 2 trial. *J Rheumatol*. 2016;43: 1724–34.
  45. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016;75: 1065–73.
  46. Wells A, Adebajo AO, Aelion JA, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (52- week) improvement in the signs and symptoms of psoriatic arthritis in DMARD-naive patients: results from a phase 3, randomized, controlled trial [abstract no. 1543]. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(Suppl 10): S680.
  47. Carrascosa JM, Belinchón I, Rivera R, et al. Estudio Delphi para el uso de apremilast en la psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2020; 111: 115-34.
  48. Carrascosa JM, Del-Alcázar E. Apremilast for psoriasis treatment. *Giornale italiano di Dermatologia e Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana di Dermatologia e Sifilografia*. 2020; 155: 421-33.
  49. Del Alcázar E, Suárez JA, Armesto S et al. Real world effectiveness and safety of apremilast in psoriasis at 52 weeks: a retrospective, observational, multicentre study by the Spanish psoriasis group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34:2821-9.
  50. Mayba J, Gooderham M, Cutan J. Real-world experience with apremilast in treating psoriasis. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2017; 21: 145-51.
  51. Oliveira A, Herranz P, Montes M. Psoriasis e hígado graso: una sinergia perjudicial. *REV ESP ENFERM DI*. 2019; 11:314-19.
  52. Augustin M, Kleyn C, Conrad C et al. Characteristics and outcomes of patients treated with apremilast in the real word: results from the APRECCIATE study. *J eur Acad Dermatol Venereol*. 2021; 35:123-34.
  53. Vujic I, Herman R, Sanlorenzo M et al. Apremilast in psoriasis - a prospective real word study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32: 254-9.
  54. Carrascosa J, Rocamora V, Fernández-Torres R et al. Obesidad y psoriasis: naturaleza inflamatoria de la obesidad, relación entre psoriasis y obesidad e implicaciones terapéuticas. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105:31–44.
  55. Naldi L, Addis A, Chimenti S et al. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis: evidence from the psocare project. *Dermatology* 2008; 217: 365– 373.

56. Armstrong A, Levi E. Real world clinical experience with apremilast in large US retrospective cohort study of patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2017; 16: 1240-5.
57. Langley A, Beecker J. Management of common side effects of apremilast. *J Cutan Med Surg.*2018; 22:415-21.
58. Lee B, Amin A, Wu JJ. Adverse events associated with apremilast use and withdrawal for psoriasis in a real world setting. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*2018; 32: 393-94.

## 12. Anexos

### Anexo 1.

Bondad de ajuste a la distribución normal (Kolmogorov-Smirnov) de las variables cuantitativas del estudio.

#### Pruebas NPar

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

	PASlbasal	PASlsem16	PASlsem24	PASlsem48_52	BSAbasal	BSAsem16	BSAsem24	BSAsem48_52	PGAbasal	PGAsem16	PGAsem24	PGAsem48_52	DLQlbasal	DLQlsem16	DLQlsem24	DLQlsem48_52	
N	82	63	43	29	60	49	37	28	37	32	26	23	24	15	14	11	
Parámetros normales <sup>a,b</sup>	Media	9,0988	4,8400	4,5023	3,6828	12,7842	7,4102	8,3784	5,2321	3,5946	1,6563	1,8846	1,5217	8,6667	2,8667	2,9286	2,4545
	Desviación estándar	5,21027	6,19516	5,64875	3,93465	10,23252	10,12779	13,58789	5,35959	6,22030	,90195	1,03255	1,08165	6,78019	3,41983	3,91180	4,15605
Máximas diferencias extremas	Absoluta	,104	,217	,213	,180	,157	,232	,269	,191	,457	,235	,189	,193	,129	,284	,273	,359
	Positivo	,104	,204	,189	,180	,157	,224	,206	,191	,457	,235	,189	,163	,129	,284	,273	,359
	Negativo	-,053	-,217	-,213	-,175	-,108	-,232	-,269	-,164	-,311	-,180	-,168	-,193	-,101	-,201	-,227	-,277
Estadístico de prueba	,104	,217	,213	,180	,157	,232	,269	,191	,457	,235	,189	,193	,129	,284	,273	,359	
Sig. asintótica (bilateral)	,029 <sup>c</sup>	,000 <sup>c</sup>	,000 <sup>c</sup>	,018 <sup>c</sup>	,001 <sup>c</sup>	,000 <sup>c</sup>	,000 <sup>c</sup>	,010 <sup>c</sup>	,000 <sup>c</sup>	,000 <sup>c</sup>	,018 <sup>c</sup>	,027 <sup>c</sup>	,200 <sup>e,d</sup>	,002 <sup>c</sup>	,006 <sup>c</sup>	,000 <sup>c</sup>	

a. La distribución de prueba es normal.

b. Se calcula a partir de datos.

c. Corrección de significación de Lilliefors.

d. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

## Anexo 2.

Relación entre el peso (kg) y las diferentes medidas de gravedad de la psoriasis: PASI, BSA, PGA, DLQI.

			Pesokg
Rho de Spearman	Pesokg	Coefficiente de correlación	1,000
		Sig. (bilateral)	.
		N	81
	PASIbasal	Coefficiente de correlación	,133
		Sig. (bilateral)	,235
		N	81
	PASIsem16	Coefficiente de correlación	,005
		Sig. (bilateral)	,967
		N	63
	PASIsem24	Coefficiente de correlación	-,082
		Sig. (bilateral)	,601
		N	43
	PASIsem48_52	Coefficiente de correlación	,074
		Sig. (bilateral)	,702
		N	29

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

\* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

			Pesokg
Rho de Spearman	Pesokg	Coefficiente de correlación	1,000
		Sig. (bilateral)	.
		N	81
	BSAbasal	Coefficiente de correlación	-,031
		Sig. (bilateral)	,816
		N	60
	BSAsem16	Coefficiente de correlación	-,020
		Sig. (bilateral)	,889
		N	49
	BSAsem24	Coefficiente de correlación	-,014
		Sig. (bilateral)	,932
		N	37
	BSAsem48_52	Coefficiente de correlación	,107
		Sig. (bilateral)	,589
		N	28

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

\* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

			Pesokg
Rho de Spearman	Pesokg	Coeficiente de correlación	1,000
		Sig. (bilateral)	.
		N	81
	PGAbasal	Coeficiente de correlación	,208
		Sig. (bilateral)	,218
		N	37
	PGAsem16	Coeficiente de correlación	,015
		Sig. (bilateral)	,937
		N	32
	PGAsem24	Coeficiente de correlación	,050
		Sig. (bilateral)	,808
		N	26
	PGAsem48_52	Coeficiente de correlación	-,089
		Sig. (bilateral)	,685
		N	23

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\*. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

			Pesokg
Rho de Spearman	Pesokg	Coeficiente de correlación	1,000
		Sig. (bilateral)	.
		N	81
	DLQIbasal	Coeficiente de correlación	-,152
		Sig. (bilateral)	,478
		N	24
	DLQIsem16	Coeficiente de correlación	-,415
		Sig. (bilateral)	,124
		N	15
	DLQIsem24	Coeficiente de correlación	-,139
		Sig. (bilateral)	,636
		N	14
	DLQIsem48_52	Coeficiente de correlación	,148
		Sig. (bilateral)	,664
		N	11

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\*. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

### Anexo 3.

Relación entre el IMC (kg/m<sup>2</sup>) y las diferentes medidas de gravedad de la psoriasis: PASI, BSA, PGA, DLQI.

			IMC
Rho de Spearman	IMC	Coefficiente de correlación	1,000
		Sig. (bilateral)	.
		N	81
	PASIbasal	Coefficiente de correlación	,112
		Sig. (bilateral)	,319
		N	81
	PASIsem16	Coefficiente de correlación	-,089
		Sig. (bilateral)	,490
		N	63
	PASIsem24	Coefficiente de correlación	-,221
		Sig. (bilateral)	,155
		N	43
	PASIsem48_52	Coefficiente de correlación	,092
		Sig. (bilateral)	,637
		N	29

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\*.. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

			IMC
Rho de Spearman	IMC	Coefficiente de correlación	1,000
		Sig. (bilateral)	.
		N	81
	BSAbasal	Coefficiente de correlación	-,028
		Sig. (bilateral)	,829
		N	60
	BSAsem16	Coefficiente de correlación	-,112
		Sig. (bilateral)	,443
		N	49
	BSAsem24	Coefficiente de correlación	-,181
		Sig. (bilateral)	,283
		N	37
	BSAsem48_52	Coefficiente de correlación	,039
		Sig. (bilateral)	,844
		N	28

			IMC
Rho de Spearman	IMC	Coeficiente de correlación	1,000
		Sig. (bilateral)	.
		N	81
	PGAbasal	Coeficiente de correlación	,270
		Sig. (bilateral)	,106
		N	37
PGAsem16	Coeficiente de correlación	,048	
	Sig. (bilateral)	,792	
	N	32	
PGAsem24	Coeficiente de correlación	-,073	
	Sig. (bilateral)	,725	
	N	26	
PGAsem48_52	Coeficiente de correlación	-,084	
	Sig. (bilateral)	,702	
	N	23	

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

\*\*. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

			IMC
Rho de Spearman	IMC	Coeficiente de correlación	1,000
		Sig. (bilateral)	.
		N	81
	DLQIbasal	Coeficiente de correlación	,071
		Sig. (bilateral)	,743
		N	24
DLQIsem16	Coeficiente de correlación	-,245	
	Sig. (bilateral)	,380	
	N	15	
DLQIsem24	Coeficiente de correlación	-,212	
	Sig. (bilateral)	,467	
	N	14	
DLQIsem48_52	Coeficiente de correlación	,417	
	Sig. (bilateral)	,202	
	N	11	

## Anexo 4.

Relación entre la HTA (sí/no) y las diferentes medidas de gravedad de la psoriasis: PASI, BSA, PGA, DLQI.

Rangos				
	HTA	N	Rango promedio	Suma de rangos
PASIbasal	NO	52	35,12	1826,00
	SI	30	52,57	1577,00
	Total	82		
PASIsem16	NO	41	31,84	1305,50
	SI	22	32,30	710,4
	Total	63		
PASIsem24	NO	28	21,46	601,00
	SI	15	23,00	345,00
	Total	43		
PASIsem48_52	NO	20	13,30	266,00
	SI	9	18,78	169,00
	Total	29		

Estadísticos de prueba <sup>a</sup>				
	PASIbasal	PASIsem16	PASIsem24	PASIsem48_52
U de Mann-Whitney	448,000	444,500	195,000	56,000
W de Wilcoxon	1826,000	1305,500	601,000	266,000
Z	-3,197	-,094	-,383	-1,606
Sig. asintótica (bilateral)	,001	,925	,702	,108
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]				,116 <sup>b</sup>

a. Variable de agrupación: HTA

b. No corregido para empates.

Rangos				
	HTA	N	Rango promedio	Suma de rangos
BSAbasal	NO	40	25,21	1008,50
	SI	20	41,08	821,50
	Total	60		
BSAsem16	NO	33	24,02	792,50
	SI	16	27,03	432,50
	Total	49		
BSAsem24	NO	24	18,48	443,50
	SI	13	19,96	259,50
	Total	37		
BSAsem48_52	NO	19	12,34	234,50
	SI	9	19,06	171,50
	Total	28		

a. Variable de agrupación: HTA

b. No corregido para empates.

Estadísticos de prueba <sup>a</sup>				
	BSAbasal	BSAsem16	BSAsem24	BSAsem48_52
U de Mann-Whitney	188,500	231,500	143,500	44,500
W de Wilcoxon	1008,500	792,500	443,500	234,500
Z	-3,317	-,693	-,398	-2,022
Sig. asintótica (bilateral)	,001	,488	,691	,043
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]			,695 <sup>b</sup>	,042 <sup>b</sup>

**Rangos**

	HTA	N	Rango promedio	Suma de rangos
PGAbasal	NO	27	17,44	471,00
	SI	10	23,20	232,00
	Total	37		
PGAsem16	NO	25	16,18	404,50
	SI	7	17,64	123,50
	Total	32		
PGAsem24	NO	18	13,14	236,50
	SI	8	14,31	114,50
	Total	26		
PGAsem48_52	NO	15	11,63	174,50
	SI	8	12,69	101,50
	Total	23		

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

	PGAbasal	PGAsem16	PGAsem24	PGAsem48_52
U de Mann-Whitney	93,000	79,500	65,500	54,500
W de Wilcoxon	471,000	404,500	236,500	174,500
Z	-1,624	-,389	-,376	-,367
Sig. asintótica (bilateral)	,104	,697	,707	,714
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,158 <sup>b</sup>	,721 <sup>b</sup>	,724 <sup>b</sup>	,728 <sup>b</sup>

a. Variable de agrupación: HTA

b. No corregido para empates.

**Rangos**

	HTA	N	Rango promedio	Suma de rangos
DLQlbasal	NO	17	12,62	214,50
	SI	7	12,21	85,50
	Total	24		
DLQlsem16	NO	10	7,30	73,00
	SI	5	9,40	47,00
	Total	15		
DLQlsem24	NO	9	6,78	61,00
	SI	5	8,80	44,00
	Total	14		
DLQlsem48_52	NO	7	5,50	38,50
	SI	4	6,88	27,50
	Total	11		

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

	DLQlbasal	DLQlsem16	DLQlsem24	DLQlsem48_52
U de Mann-Whitney	57,500	18,000	16,000	10,500
W de Wilcoxon	85,500	73,000	61,000	38,500
Z	-,127	-,890	-,928	-,768
Sig. asintótica (bilateral)	,899	,374	,354	,442
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,901 <sup>b</sup>	,440 <sup>b</sup>	,438 <sup>b</sup>	,527 <sup>b</sup>

a. Variable de agrupación: HTA

b. No corregido para empates.

**Valores medios de las distintas escalas de gravedad en pacientes hipertensos.**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PASlbasal	30	2,20	25,90	11,3937	5,30241
PASlsem16	22	,00	30,80	5,0727	6,72389
PASlsem24	15	,00	12,90	4,6667	4,62395
PASlsem48_52	9	,00	10,00	4,6222	3,04909
BSAbasal	20	3,40	54,00	18,4150	11,49225
BSAsem16	16	,00	42,80	8,2500	10,72865
BSAsem24	13	,00	25,00	8,4538	9,04670
BSAsem48_52	9	,00	18,10	8,9222	6,60583
PGBasal	10	2,00	40,00	6,7000	11,72888
PGAsem16	7	1,00	4,00	1,8571	1,06904
PGAsem24	8	1,00	3,00	2,0000	,92582
PGAsem48_52	8	,00	3,00	1,6250	1,18773
DLQlbasal	7	1,00	18,00	8,1429	5,61036
DLQlsem16	5	,00	10,00	3,8000	3,76829
DLQlsem24	5	,00	9,00	4,2000	4,02492
DLQlsem48_52	4	,00	11,00	3,5000	5,19615
N válido (por lista)	4				

**Valores medios de las distintas escalas de gravedad en pacientes normotensos.**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PASlbasal	52	,20	27,00	7,7748	4,71627
PASlsem16	41	,00	28,00	4,7151	5,97559
PASlsem24	28	,00	31,90	4,4143	6,20691
PASlsem48_52	20	,00	18,90	3,2600	4,27716
BSAbasal	40	,00	47,00	9,9688	8,34666
BSAsem16	33	,00	45,00	7,0030	9,96894
BSAsem24	24	,00	77,00	8,3375	15,69336
BSAsem48_52	19	,00	12,00	3,4842	3,69598
PGBasal	27	,00	4,00	2,4444	,93370
PGAsem16	25	,00	3,00	1,6000	,86603
PGAsem24	18	,00	4,00	1,8333	1,09813
PGAsem48_52	15	,00	3,00	1,4667	1,06010
DLQlbasal	17	,00	25,00	8,8824	7,35597
DLQlsem16	10	,00	11,00	2,4000	3,33999
DLQlsem24	9	,00	12,00	2,2222	3,89801
DLQlsem48_52	7	,00	10,00	1,8571	3,76070
N válido (por lista)	4				

			HTA
Rho de Spearman	HTA	Coefficiente de correlación	1,000
		Sig. (bilateral)	.
		N	82
	PASlbasal	Coefficiente de correlación	,355**
	Sig. (bilateral)	,001	
	N	82	
	BSAbasal	Coefficiente de correlación	,432**
		Sig. (bilateral)	,001
		N	60
	BSAsem48_52	Coefficiente de correlación	,389*
		Sig. (bilateral)	,041
		N	28

\*\* . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

\* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

## Anexo 5.

Relación entre la presencia de diabetes mellitus (sí/no) y las diferentes medidas de gravedad de la psoriasis: PASI, BSA, PGA, DLQI.

□

### Rangos

	DM	N	Rango promedio	Suma de rangos
PASIbasal	NO	69	39,21	2705,50
	SI	13	53,65	697,50
	Total	82		
PASIsem16	NO	53	33,39	1769,50
	SI	10	24,65	246,50
	Total	63		
PASIsem24	NO	37	23,12	855,50
	SI	6	15,08	90,50
	Total	43		
PASIsem48_52	NO	23	16,09	370,00
	SI	6	10,83	65,00
	Total	29		

□

### Estadísticos de prueba<sup>a</sup>

	PASIbasal	PASIsem16	PASIsem24	PASIsem48_52
U de Mann-Whitney	290,500	191,500	69,500	44,000
W de Wilcoxon	2705,500	246,500	90,500	65,000
Z	-2,006	-1,384	-1,456	-1,348
Sig. asintótica (bilateral)	,045	,166	,145	,178
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]			,149 <sup>b</sup>	,192 <sup>b</sup>

a. Variable de agrupación: DM

b. No corregido para empates.

### Rangos

	DM	N	Rango promedio	Suma de rangos
BSAbasal	NO	50	30,25	1512,50
	SI	10	31,75	317,50
	Total	60		
BSAsem16	NO	41	26,02	1067,00
	SI	8	19,75	158,00
	Total	49		
BSAsem24	NO	31	19,66	609,50
	SI	6	15,58	93,50
	Total	37		
BSAsem48_52	NO	22	14,61	321,50
	SI	6	14,08	84,50
	Total	28		

### Estadísticos de prueba<sup>a</sup>

	BSAbasal	BSAsem16	BSAsem24	BSAsem48_52
U de Mann-Whitney	237,500	122,000	72,500	63,500
W de Wilcoxon	1512,500	158,000	93,500	84,500
Z	-,248	-1,137	-,846	-,140
Sig. asintótica (bilateral)	,804	,256	,398	,888
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]		,267 <sup>b</sup>	,408 <sup>b</sup>	,892 <sup>b</sup>

a. Variable de agrupación: DM

**Rangos**

	DM	N	Rango promedio	Suma de rangos
PGAbasal	NO	33	18,05	595,50
	SI	4	26,88	107,50
	Total	37		
PGAsem16	NO	29	17,10	496,00
	SI	3	10,67	32,00
	Total	32		
PGAsem24	NO	23	13,61	313,00
	SI	3	12,67	38,00
	Total	26		
PGAsem48_52	NO	19	12,63	240,00
	SI	4	9,00	36,00
	Total	23		

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

	PGAbasal	PGAsem16	PGAsem24	PGAsem48_52
U de Mann-Whitney	34,500	26,000	32,000	26,000
W de Wilcoxon	595,500	32,000	38,000	36,000
Z	-1,742	-1,207	-,209	-1,006
Sig. asintótica (bilateral)	,082	,227	,835	,314
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,127 <sup>b</sup>	,286 <sup>b</sup>	,880 <sup>b</sup>	,366 <sup>b</sup>

a. Variable de agrupación: DM

b. No corregido para empates.

**Rangos**

	DM	N	Rango promedio	Suma de rangos
DLQIbasal	NO	20	12,45	249,00
	SI	4	12,75	51,00
	Total	24		
DLQIsem16	NO	13	8,23	107,00
	SI	2	6,50	13,00
	Total	15		
DLQIsem24	NO	12	7,46	89,50
	SI	2	7,75	15,50
	Total	14		
DLQIsem48_52	NO	8	5,44	43,50
	SI	3	7,50	22,50
	Total	11		

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

	DLQlbasal	DLQlsem16	DLQlsem24	DLQlsem48_52
U de Mann-Whitney	39,000	10,000	11,500	7,500
W de Wilcoxon	249,000	13,000	89,500	43,500
Z	-,078	-,529	-,098	-1,067
Sig. asintótica (bilateral)	,938	,597	,922	,286
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,970 <sup>b</sup>	,686 <sup>b</sup>	,923 <sup>b</sup>	,376 <sup>b</sup>

a. Variable de agrupación: DM

b. No corregido para empates.

**Valores medios de las distintas escalas de gravedad en pacientes diabéticos.**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PASlbasal	69	,20	27,00	8,7362	5,32484
PASlsem16	53	,00	30,80	5,2155	6,55797
PASlsem24	37	,00	31,90	4,8459	5,88556
PASlsem48_52	23	,00	18,90	4,0957	4,20384
BSAbasal	50	,00	54,00	12,8010	10,51960
BSAsem16	41	,00	45,00	8,0244	10,74476
BSAsem24	31	,00	77,00	8,7742	14,46271
BSAsem48_52	22	,00	18,10	5,0727	4,99602
PGAbasal	33	,00	5,00	2,5455	,97118
PGAsem16	29	,00	4,00	1,7241	,88223
PGAsem24	23	,00	4,00	1,9130	,99604
PGAsem48_52	19	,00	3,00	1,6316	1,06513
DLQlbasal	20	,00	24,00	8,3500	6,16676
DLQlsem16	13	,00	11,00	3,0769	3,59308
DLQlsem24	12	,00	12,00	2,9167	4,05549
DLQlsem48_52	8	,00	11,00	1,7500	3,88219
N válido (por lista)	6				

±

**Valores medios de las distintas escalas de gravedad en pacientes no diabéticos.**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PASlbasal	13	2,40	17,00	11,0231	4,21923
PASlsem16	10	,00	10,40	2,8500	3,26811
PASlsem24	6	,00	9,00	2,3833	3,51592
PASlsem48_52	6	,00	6,20	2,1000	2,26892
BSAbasal	10	2,50	30,00	12,7000	9,15933
BSAsem16	8	,00	16,00	4,2625	5,48685
BSAsem24	6	,00	18,00	6,3333	8,26624
BSAsem48_52	6	,00	15,50	5,8167	7,05419
PGAbasal	4	3,00	40,00	12,2500	18,50000
PGAsem16	3	,00	2,00	1,0000	1,00000
PGAsem24	3	,00	3,00	1,6667	1,52753
PGAsem48_52	4	,00	2,00	1,0000	1,15470
DLQlbasal	4	1,00	25,00	10,2500	10,37224
DLQlsem16	2	,00	3,00	1,5000	2,12132
DLQlsem24	2	,00	6,00	3,0000	4,24264
DLQlsem48_52	3	,00	10,00	4,3333	5,13160
N válido (por lista)	2				

**Correlaciones**

			DM	PASlbasal
Rho de Spearman	DM	Coefficiente de correlación	1,000	,223*
		Sig. (bilateral)	.	,044
		N	82	82
	PASlbasal	Coefficiente de correlación	,223*	1,000
		Sig. (bilateral)	,044	.
		N	82	82

\*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

## Anexo 6.

Relación entre la dislipemia (sí/no) y las diferentes medidas de gravedad de la psoriasis: PASI, BSA, PGA, DLQI.

### Rangos

	Dislipemia	N	Rango promedio	Suma de rangos
PASIbasal	no	50	37,82	1891,00
	si	32	47,25	1512,00
	Total	82		
PASIsem16	no	41	34,55	1416,50
	si	22	27,25	599,50
	Total	63		
PASIsem24	no	25	20,38	509,50
	si	18	24,25	436,50
	Total	43		
PASIsem48_52	no	16	15,66	250,50
	si	13	14,19	184,50
	Total	29		

### Estadísticos de prueba<sup>a</sup>

	PASIbasal	PASIsem16	PASIsem24	PASIsem48_52
U de Mann-Whitney	616,000	346,500	184,500	93,500
W de Wilcoxon	1891,000	599,500	509,500	184,500
Z	-1,750	-1,508	-,998	-,461
Sig. asintótica (bilateral)	,080	,131	,318	,645
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]				,650 <sup>b</sup>

a. Variable de agrupación: Dislipemia

b. No corregido para empates.

### Rangos

	Dislipemia	N	Rango promedio	Suma de rangos
BSAbasal	no	36	28,72	1034,00
	si	24	33,17	796,00
	Total	60		
BSAsem16	no	31	26,77	830,00
	si	18	21,94	395,00
	Total	49		
BSAsem24	no	21	17,76	373,00
	si	16	20,63	330,00
	Total	37		
BSAsem48_52	no	15	14,30	214,50
	si	13	14,73	191,50
	Total	28		

### Estadísticos de prueba<sup>a</sup>

	BSAbasal	BSAsem16	BSAsem24	BSAsem48_52
U de Mann-Whitney	368,000	224,000	142,000	94,500
W de Wilcoxon	1034,000	395,000	373,000	214,500
Z	-,966	-1,141	-,798	-,139
Sig. asintótica (bilateral)	,334	,254	,425	,890
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]			,439 <sup>b</sup>	,892 <sup>b</sup>

a. Variable de agrupación: Dislipemia

b. No corregido para empates.

**Rangos**

	Dislipemia	N	Rango promedio	Suma de rangos
PGAbasal	no	27	18,31	494,50
	si	10	20,85	208,50
	Total	37		
PGAsem16	no	25	17,90	447,50
	si	7	11,50	80,50
	Total	32		
PGAsem24	no	17	12,68	215,50
	si	9	15,06	135,50
	Total	26		
PGAsem48_52	no	13	12,12	157,50
	si	10	11,85	118,50
	Total	23		

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

	PGAbasal	PGAsem16	PGAsem24	PGAsem48 52
U de Mann-Whitney	116,500	52,500	62,500	63,500
W de Wilcoxon	494,500	80,500	215,500	118,500
Z	-,715	-1,702	-,785	-,096
Sig. asintótica (bilateral)	,474	,089	,432	,923
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,533 <sup>b</sup>	,112 <sup>b</sup>	,458 <sup>b</sup>	,927 <sup>b</sup>

a. Variable de agrupación: Dislipemia

b. No corregido para empates.

**Rangos**

	Dislipemia	N	Rango promedio	Suma de rangos
DLQIbasal	no	17	11,76	200,00
	si	7	14,29	100,00
	Total	24		
DLQIsem16	no	13	8,23	107,00
	si	2	6,50	13,00
	Total	15		
DLQIsem24	no	11	7,77	85,50
	si	3	6,50	19,50
	Total	14		
DLQIsem48_52	no	7	5,00	35,00
	si	4	7,75	31,00
	Total	11		

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

	DLQIbasal	DLQIsem16	DLQIsem24	DLQIsem48_52
U de Mann-Whitney	47,000	10,000	13,500	7,000
W de Wilcoxon	200,000	13,000	19,500	35,000
Z	-,796	-,529	-,500	-1,537
Sig. asintótica (bilateral)	,426	,597	,617	,124
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,455 <sup>b</sup>	,686 <sup>b</sup>	,659 <sup>b</sup>	,230 <sup>b</sup>


a. Variable de agrupación: Dislipemia

b. No corregido para empates.

**Valores medios de las distintas escalas de gravedad en pacientes sin dislipemia.**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PASlbasal	50	,20	25,90	8,3760	4,89711
PASlsem16	41	,00	30,80	5,2493	6,35373
PASlsem24	25	,00	10,00	3,4480	3,44324
PASlsem48_52	16	,00	18,90	4,0250	4,55258
BSAbasal	36	,00	54,00	11,9764	10,42604
BSAsem16	31	,00	42,80	7,7516	9,73882
BSAsem24	21	,00	23,20	5,6524	6,24769
BSAsem48_52	15	,00	14,00	4,5800	4,27304
PGAbasal	27	,00	5,00	2,5926	,97109
PGAsem16	25	,00	4,00	1,8000	,91287
PGAsem24	17	,00	3,00	1,7647	,90342
PGAsem48_52	13	,00	3,00	1,5385	1,12660
DLQIbasal	17	,00	24,00	7,8235	6,08518
DLQIsem16	13	,00	11,00	3,0769	3,59308
DLQIsem24	11	,00	12,00	3,1818	4,14290
DLQIsem48_52	7	,00	11,00	1,5714	4,15761
N válido (por lista)	6				

**Valores medios de las distintas escalas de gravedad en pacientes con dislipemia.**

	N	Mínimo	Máximo	Media	 Desviación estándar
PASlbasal	32	1,20	27,00	10,2281	5,55577
PASlsem16	22	,00	26,00	4,0773	5,95658
PASlsem24	18	,00	31,90	5,9667	7,62820
PASlsem48_52	13	,00	10,00	3,2615	3,14127
BSAbasal	24	1,40	47,00	13,9958	10,03093
BSAsem16	18	,00	45,00	6,8222	11,03015
BSAsem24	16	,00	77,00	11,9562	19,15752
BSAsem48_52	13	,00	18,10	5,9846	6,49498
PGAbasal	10	1,00	40,00	6,3000	11,87013
PGAsem16	7	,00	2,00	1,1429	,69007
PGAsem24	9	,00	4,00	2,1111	1,26930
PGAsem48_52	10	,00	3,00	1,5000	1,08012
DLQIbasal	7	1,00	25,00	10,7143	8,40068
DLQIsem16	2	,00	3,00	1,5000	2,12132
DLQIsem24	3	,00	6,00	2,0000	3,46410
DLQIsem48_52	4	,00	10,00	4,0000	4,24264
N válido (por lista)	2				

## Anexo 7.

Relación entre la presencia de hígado graso (sí/no) y las diferentes medidas de gravedad de la psoriasis: PASI, BSA, PGA, DLQI.

Rangos				
	Hígado graso	N	Rango promedio	Suma de rangos
PASIbasal	no	72	40,03	2882,00
	si	10	52,10	521,00
	Total	82		
PASIsem16	no	56	32,34	1811,00
	si	7	29,29	205,00
	Total	63		
PASIsem24	no	38	22,03	837,00
	si	5	21,80	109,00
	Total	43		
PASIsem48_52	no	25	14,34	358,50
	si	4	19,13	76,50
	Total	29		

Estadísticos de prueba <sup>a</sup>				
	PASIbasal	PASIsem16	PASIsem24	PASIsem48_52
U de Mann-Whitney	254,000	177,000	94,000	33,500
W de Wilcoxon	2882,000	205,000	109,000	358,500
Z	-1,502	-,416	-,038	-1,045
Sig. asintótica (bilateral)	,133	,677	,970	,296
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]		,692 <sup>b</sup>	,985 <sup>b</sup>	,310 <sup>b</sup>

a. Variable de agrupación: Hígado\_graso

b. No corregido para empates.

Rangos				
	Hígado graso	N	Rango promedio	Suma de rangos
BSAbasal	no	54	29,68	1602,50
	si	6	37,92	227,50
	Total	60		
BSAsem16	no	46	24,78	1140,00
	si	3	28,33	85,00
	Total	49		
BSAsem24	no	33	18,76	619,00
	si	4	21,00	84,00
	Total	37		
BSAsem48_52	no	24	13,60	326,50
	si	4	19,88	79,50
	Total	28		

Estadísticos de prueba <sup>a</sup>				
	BSAbasal	BSAsem16	BSAsem24	BSAsem48_52
U de Mann-Whitney	117,500	59,000	58,000	26,500
W de Wilcoxon	1602,500	1140,000	619,000	326,500
Z	-1,097	-,417	-,392	-1,415
Sig. asintótica (bilateral)	,273	,676	,695	,157
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,281 <sup>b</sup>	,708 <sup>b</sup>	,724 <sup>b</sup>	,164 <sup>b</sup>

a. Variable de agrupación: Hígado\_graso

b. No corregido para empates.

### Rangos

	Hígado graso	N	Rango promedio	Suma de rangos
PGAbasal	no	33	18,45	609,00
	si	4	23,50	94,00
	Total	37		
PGAsem16	no	30	15,90	477,00
	si	2	25,50	51,00
	Total	32		
PGAsem24	no	23	13,39	308,00
	si	3	14,33	43,00
	Total	26		
PGAsem48_52	no	20	11,58	231,50
	si	3	14,83	44,50
	Total	23		

### Estadísticos de prueba<sup>a</sup>

	PGAbasal	PGAsem16	PGAsem24	PGAsem48 52
U de Mann-Whitney	48,000	12,000	32,000	21,500
W de Wilcoxon	609,000	477,000	308,000	231,500
Z	-,995	-1,495	-,209	-,802
Sig. asintótica (bilateral)	,320	,135	,835	,422
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,407 <sup>b</sup>	,198 <sup>b</sup>	,880 <sup>b</sup>	,457 <sup>b</sup>

a. Variable de agrupación: Hígado\_graso

b. No corregido para empates.

### Rangos

	Hígado graso	N	Rango promedio	Suma de rangos
DLQIbasal	no	21	12,10	254,00
	si	3	15,33	46,00
	Total	24		
DLQIsem16	no	14	7,86	110,00
	si	1	10,00	10,00
	Total	15		
DLQIsem24	no	14	7,50	105,00
	si	0 <sup>a</sup>	,00	,00
	Total	14		
DLQIsem48_52	no	11	6,00	66,00
	si	0 <sup>a</sup>	,00	,00
	Total	11		

a. La prueba de Mann-Whitney no se puede realizar en grupos vacíos.

**Estadísticos de prueba<sup>a</sup>**

	DLQIbasal	DLQIsem16
U de Mann-Whitney	23,000	5,000
W de Wilcoxon	254,000	110,000
Z	-,744	-,480
Sig. asintótica (bilateral)	,457	,631
Significación exacta [2*(sig. unilateral)]	,505 <sup>b</sup>	,800 <sup>b</sup>

a. Variable de agrupación: Hígado\_graso

b. No corregido para empates.

**Valores de las distintas escalas de gravedad en pacientes sin hígado graso.**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PASlbasal	72	,20	27,00	8,8514	5,32767
PASlsem16	56	,00	30,80	4,9950	6,45639
PASlsem24	38	,00	31,90	4,5921	5,85341
PASlsem48_52	25	,00	18,90	3,4840	4,02955
BSAbasal	54	,00	54,00	12,5009	10,39154
BSAsem16	46	,00	45,00	7,3239	10,32617
BSAsem24	33	,00	77,00	8,2303	14,15990
BSAsem48_52	24	,00	15,50	4,6875	5,04987
PGAbasal	33	,00	40,00	3,6667	6,59387
PGAsem16	30	,00	4,00	1,6000	,89443
PGAsem24	23	,00	4,00	1,8696	1,05763
PGAsem48_52	20	,00	3,00	1,4500	1,09904
DLQIbasal	21	,00	25,00	8,3333	6,72557
DLQIsem16	14	,00	11,00	2,8571	3,54872
DLQIsem24	14	,00	12,00	2,9286	3,91180
DLQIsem48_52	11	,00	11,00	2,4545	4,15605
N válido (por lista)	8				

**Valores de las distintas escalas de gravedad en pacientes con hígado graso.**

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PASlbasal	10	5,40	16,00	10,8800	4,04826
PASlsem16	7	,00	9,80	3,6000	3,53034
PASlsem24	5	,00	10,60	3,8200	4,17756
PASlsem48_52	4	2,00	10,00	4,9250	3,49416
BSAbasal	6	3,00	30,00	15,3333	9,06723
BSAsem16	3	,00	14,70	8,7333	7,73067
BSAsem24	4	,00	21,00	9,6000	8,63944
BSAsem48_52	4	2,00	18,10	8,5000	6,81224
PGAbasal	4	3,00	3,00	3,0000	,00000
PGAsem16	2	2,00	3,00	2,5000	,70711
PGAsem24	3	1,00	3,00	2,0000	1,00000
PGAsem48_52	3	1,00	3,00	2,0000	1,00000
DLQIbasal	3	2,00	18,00	11,0000	8,18535
DLQIsem16	1	3,00	3,00	3,0000	.
DLQIsem24	0				
DLQIsem48_52	0				
N válido (por lista)	0				

