

Perfil clínico y curso evolutivo de los pacientes tratados con efalizumab tras la suspensión de su autorización por la EMEA. Estudio observacional y multicéntrico.

Autora: Laia Morell Franco

Dirección: Dr. José Manuel Carrascosa Carrillo

Codirección: Dra. Isabel Bielsa i Marsol

Trabajo de investigación

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Convocatoria de Septiembre del curso 2009/10

Agradecimientos

- A *LCE Ingeniería*, por su asesoramiento estadístico.

- A todos los dermatólogos que han colaborado en este estudio aportando pacientes:
 - M. García Bustinduy del Hospital Universitario de Canarias
 - E. Fonseca del Hospital Juan Canalejo
 - G. Carretero del Hospital Dr Negrín
 - E. Daudén del Hospital de la Princesa
 - S. Marrón Moya del Hospital de Calatayud
 - JL. Estebaranz del Hospital de Alcorcón
 - M. Ferrán del Hospital del Mar
 - M. Sanchez Regaña del Hospital del Sagrat Cor
 - C. Muñoz del Hospital General de Alicante
 - I. Belinchón del Hospital Clínic i Provincial
 - Ll. Puig del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

- Al Profesor Carlos Ferrándiz por su lectura crítica.

Índice

Resumen	pág. 6
Introducción.....	pág. 7
Objetivos.....	pág. 15
Material y métodos.....	pág. 16
Resultados.....	pág. 19
Discusión.....	pág. 25
Conclusiones.....	pág. 31
Bibliografía.....	pág. 33

Resumen

Objetivos. Evaluar el curso de la psoriasis tras la suspensión forzosa de efalizumab, condicionada por la reciente resolución de la EMEA, en un grupo de pacientes tratados en el ámbito clínico. Como objetivos secundarios se planteó investigar su perfil clínico, la respuesta y evolución durante el tratamiento y el curso evolutivo a las 12 y 24 semanas tras la suspensión.

Pacientes / métodos. Se recogió información procedente de un grupo de pacientes tratados con efalizumab referida al perfil epidemiológico, al curso de la dermatosis durante el tratamiento y a su evolución al suspenderlo. Se llevaron a cabo estudios estadísticos con vistas a identificar variables predictivas de los distintos objetivos investigados.

Resultados. Se incluyeron 147 pacientes procedentes de 12 centros hospitalarios. Durante el tratamiento, un 4% de los pacientes fue diagnosticado de exacerbación inflamatoria. La mayor parte de los pacientes pudieron ser clasificados como buenos respondedores (55%) o respondedores moderados (18%). Un 30% de los pacientes presentaron rebote tras la suspensión de efalizumab. La probabilidad de rebote fue independiente del perfil clínico, la respuesta al tratamiento o la actitud del dermatólogo al suspenderlo.

Discusión y conclusiones. Se comprobó una elevada ocurrencia de fenómeno de rebote tras la suspensión de efalizumab, superior a la descrita en los ensayos clínicos pivotaes y especialmente significativa si se tiene en cuenta la elevada incidencia de buenos respondedores durante el tratamiento, considerados de mejor pronóstico. Otros datos significativos son la superior perspectiva de respuesta clínica – presumiblemente condicionada por el tiempo medio de tratamiento -, y la elevada ocurrencia de exacerbación inflamatoria.

Introducción

Concepto y clínica

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que presenta una elevada prevalencia, afectando a aproximadamente un 1,4% de la población en nuestro medio^{1 2}. Aunque en la mayoría de las ocasiones la psoriasis presenta una clínica fundamentalmente cutánea y articular, hoy sabemos que puede asociarse a otras alteraciones sistémicas – las conocidas como comorbilidades-, incluyendo manifestaciones digestivas, metabólicas, cardiovasculares e incluso psíquicas³.

Las manifestaciones clínicas más características consisten en placas eritematosas, bien delimitadas y con un grado variable de descamación. Las localizaciones más típicas son las zonas de extensión de las extremidades, sobre todo los codos y las rodillas, junto con el cuero cabelludo, la zona lumbosacra, nalgas, genitales y uñas, donde las lesiones habitualmente se distribuyen de forma bilateral y más o menos simétrica. Sin embargo, existe una muy notable variabilidad, tanto en la morfología de las lesiones como en su extensión⁴.

Epidemiología

La psoriasis presenta una importante base genética. El tipo de herencia de la psoriasis es complejo, dado que se han descrito diferentes genes y distintos *loci* implicados. Sin embargo, sólo el llamado PSORS1 (*psoriasis susceptibility 1*) ha sido confirmado en distintos estudios. PSORS1 se encuentra en el complejo mayor de histocompatibilidad, en el cromosoma 6p21.3, sede de los genes HLA, de los cuales 17 se han asociado con la psoriasis, en particular HLA-B13, HLA-B37, HLA-B46, HLA-B57, HLA-Cw1, el HLA-Cw6, el HLA-DR7 y HLA-DQ9.^{10⁴ 5}. HLA-Cw6 se asocia a un mayor riesgo de desarrollar psoriasis, artritis psoriásica y una mayor tendencia al inicio precoz de la afectación cutánea en los pacientes caucásicos. HLA-B38, HLA-B39, y sobretodo HLA-B27, están también asociados con la artritis psoriásica^{4 6}.

La edad de inicio es variable, aunque hasta un 60% de los pacientes desarrollan lesiones antes de los 30 años⁷. El inicio precoz es en particular frecuente en aquellos individuos con antecedentes familiares⁴.

Si bien la psoriasis tiene una importante base genética, existen factores ambientales o personales que pueden determinar el desarrollo o el tipo de evolución de la enfermedad, tales como la irradiación ultravioleta, las infecciones, diversos fármacos o el estrés⁴.

Patogénesis de las lesiones

Las escamas son el resultado de la hiperproliferación de la epidermis con prematura maduración de los queratinocitos y una queratinización incompleta con retención de los núcleos en el estrato corneo (paraqueratosis). El índice mitótico del estrato basal de los queratinocitos se encuentra incrementado. En el estudio histopatológico se aprecia acantosis y dilatación de los capilares del interior de las papilas dérmicas, junto con un infiltrado inflamatorio en la dermis compuesto por células dendríticas, macrófagos, células T y neutrófilos⁸.

Los conocimientos con respecto a la patogenia de la psoriasis han ido evolucionando en los últimos años. Históricamente, se consideró fundamentada en una alteración primaria de los queratinocitos; los cuales proliferaban en exceso ocasionando las alteraciones epidérmicas típicas de esta entidad⁸.

Alrededor de los años ochenta del siglo pasado, se evidenció la íntima relación de la psoriasis con el sistema inmunitario, demostrada por la rápida respuesta clínica frente a fármacos inmunomoduladores como la ciclosporina A. Las células T y los macrófagos fueron los primeros en considerarse implicados, dando lugar a lo que podría denominarse la teoría clásica de la psoriasis, basada en una alteración de la inmunoregulación de los linfocitos T^{5 8 9}.

Actualmente, y gracias a nuevos conocimientos en el campo de la inmunología, el modelo patogénico de la psoriasis ha cambiado. Se ha comprobado que existe una implicación tanto de la inmunidad innata como de la adquirida.

En referencia al sistema innato, debe destacarse la importante implicación de los queratinocitos, considerados, sólo hace unos años, meros sujetos pasivos del proceso inflamatorio. De este modo, los queratinocitos desempeñan un papel importante en la formación de la lesión, ya que producen grandes cantidades de citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento, así como

icosanoides y péptidos antimicrobianos como las catelicidinas (LL-37), betadefensinas y la proteína s1-100A7 (psoriasina)^{8 10 11 12}.

Los péptidos antimicrobianos, además de función antimicrobiana, también pueden actuar como factores de quimiotaxis e iniciar la respuesta inmune celular⁸.

Las células dendríticas (CD) han pasado a ser consideradas como las auténticas protagonistas de la psoriasis en los nuevos modelos patogénicos. En este grupo se incluyen tanto formas inmaduras (CD mieloides CD11+), como formas maduras, capaces de activar los linfocitos T^{8 9 12}.

Las CD plasmocitoides pueden ser activadas a través de complejos dependientes del toll-like receptor (TLR) de péptido antimicrobiano LL-37 catelicidina y el ADN⁸. Según estas propuestas, sería el ADN del propio individuo el que pasaría a ser un estímulo proinflamatorio que rompería la tolerancia inmunológica en la psoriasis⁸. Como respuesta a ello liberarían grandes cantidades de interferón alfa, que entre sus acciones incluyen la activación de otros subtipos de células dendríticas como las CD mieloides, que producen IL-12 e IL-23, polarizando la activación y proliferación clonal de los linfocitos efectores hacia el patrón Th1 o Th17^{8 11 12}.

En referencia al sistema inmune adquirido, las células T implicadas son, tanto los linfocitos T CD8 como los linfocitos T CD4 con fenotipo de memoria. Estos últimos expresan el Antígeno linfocítico cutáneo (CLA)^{8 10}, un ligando de la selectina T presente en los capilares de la piel, permitiendo el paso de estos linfocitos desde el interior del vaso a la dermis. Los LT CD8 predominan en la epidermis, mientras que en la dermis superior se encuentran entremezclados tanto los CD4 como los CD8^{5 8 9 10}.

El Interferón gamma induce la polarización de los LT CD4 hacia LT helper 1 (LTh1) y de los CD8 hacia LT citotóxicos 1 (LTc1). Sin embargo, se ha descrito recientemente otro subtipo celular de linfocitos T CD4, gracias al estímulo entre otros, de la IL-23 procedente de las células dendríticas mieloides, que se denominan LTh17 y que se caracterizan por la producción de un patrón propio de citocinas tales como IL-17 e IL-22, desempeñando un papel importante en el mantenimiento de la inflamación crónica en la psoriasis^{5 9}. Además, se piensa que los linfocitos T reguladores (CD4+CD25+) se hallan alterados en esta

entidad, no siendo capaces de inhibir con eficacia la proliferación anómala de células T propia de la psoriasis.

Como punto clave en la necesaria interacción entre ambos tipos de inmunidad se postula en la actualidad el papel de la llamada vía IL-12/IL-23. Estas citocinas, liberadas fundamentalmente desde las células dendríticas mieloides, condicionan la activación y diferenciación de los linfocitos T efectores en dos fenotipos: Th1 y Th17. Cada uno de estos fenotipos linfocitarios sintetiza y libera un patrón de interleucinas propio y característico con efectos globalmente proinflamatorios. Si bien en ambos casos el resultado será un efecto proangiogénico, hiperproliferativo y proinflamatorio. El patrón característico de la paraqueratosis psoriásica se ha asociado de forma específica a la IL-22, sintetizada a partir de los linfocitos Th17^{8 9}. Esta circunstancia ha justificado que, en opinión de algunos autores, sea en realidad esta subpoblación y no los linfocitos Th1 los fundamentales en el proceso patogénico de la dermatosis.

Tratamientos desarrollados a partir de los conocimientos patogénicos de la psoriasis: los fármacos biológicos

Las posibilidades de tratamiento han experimentado una evolución paralela a los avances en la fisiopatología de la psoriasis, dando lugar a un grupo de fármacos diseñados para bloquear específicamente determinadas dianas moleculares: los fármacos biológicos. Éstos se clasifican en dos grandes grupos. En el primero de ellos se citan los agentes dirigidos contra el propio linfocito, alefacept y efalizumab; mientras que en el segundo grupo van aquellos que tienen como diana determinadas citocinas e interleucinas proinflamatorias, tales como los inhibidores del TNF- α –factor de necrosis tumoral α - (etanercept –una proteína de fusión- infliximab, -un anticuerpo monoclonal quimérico- y adalimumab, -un anticuerpo monoclonal humano) y de la interleucina IL-23, ustekinumab y briakinumab¹³.

Los agentes biológicos, de forma global, presentan unas perspectivas de respuesta considerablemente satisfactorias. Aunque las tasas de eficacia varían entre los distintos agentes, podemos considerar que entre el 22 y el 80% de los pacientes obtendrán el llamado PASI 75 – esto es la mejoría de al menos el 75% del PASI con respecto al basal- después de las 10 semanas de

tratamiento (10-16 semanas). A las 24 semanas, este intervalo se sitúa entre el 44 y el 82% de los pacientes tratados. Además, buena parte de aquéllos serán capaces de mantener esta respuesta de forma prolongada¹³. En cuanto a los efectos adversos a corto plazo observados con mayor frecuencia cabe citar las reacciones locales en el lugar de la inyección para los antiTNF, las reacciones de infusión para infliximab, y el cuadro pseudogripal para los moduladores de los linfocitos^{13 14 15}. Los efectos secundarios a largo plazo de todos estos fármacos tienen que ver con su potencial inmunomodulador e inmunosupresor. Aunque en la mayoría de pacientes se consideran seguros y bien tolerados cuando se administran de forma prolongada, se ha descrito un incremento de infecciones graves y es controvertido su potencial en el desarrollo de neoplasias – fundamentalmente linfomas- o en desarrollo de cuadros autoinmunes – fundamentalmente asociados a los inhibidores de los TNF- α ¹³.

Efalizumab

Juntamente con alefacept, efalizumab es uno de los fármacos de los que se incluye dentro del primer grupo de fármacos biológicos en el tratamiento de la psoriasis: un agente modulador de las células T. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante (IgG1 κ) que se une a la molécula CD11a, subunidad del LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen 1*), la cual es una molécula de adhesión importante para la activación y el tráfico de los linfocitos T. Al unirse al CD11a, efalizumab bloquea la interacción de LFA-1 con otra molécula de adhesión denominada ICAM-1, inhibiendo la activación de los linfocitos T^{13 15}.

Los estudios pivotaes en los que se basó la EMEA para acceder a su aprobación permitieron comprobar una tasa de respuesta PASI 75 a la semana 12 del 29%. A pesar de que estos resultados eran más discretos que los obtenidos con otros fármacos biológicos, se incrementaban con el tratamiento continuado – alcanzando una respuesta PASI 75 el 43% de los pacientes-, manteniéndose en la mayoría hasta los 36 meses. El tiempo promedio hasta la recaída tras la retirada del fármaco en pacientes con buena respuesta oscilaba entre 54 y 84 días^{16 17 18 19}.

En general, efalizumab era un fármaco bien tolerado, aunque con frecuencia (en el 27% de los pacientes) ocurrían cuadros pseudogripales en los días

siguientes a la inyección, especialmente al principio del tratamiento. En cuanto a la incidencia de neoplasias y de infecciones a medio y largo plazo no se observaron diferencias significativas entre los pacientes en tratamiento con efalizumab frente a los tratados con placebo. Una alteración analítica frecuente era la presencia de leucocitosis/linfocitosis mantenida, aunque reversible tras la suspensión del fármaco. Otras discrasias asociadas eran la trombocitopenia, la anemia hemolítica, la pancitopenia, etc.^{13 19}

Además de los citados, se han descrito un conjunto de efectos adversos específicos de este fármaco y conocidos como “relacionados con la psoriasis”¹³. El más frecuente (alrededor del 30% de los pacientes tratados), y también el más leve, es la erupción papular transitoria. Éste es un acontecimiento que se manifiesta típicamente dentro las primeras 4 a 8 semanas de haber iniciado efalizumab, de naturaleza papular, habitualmente afectando áreas previamente no implicadas y localizada de forma preferente en cuello, tórax o flexuras^{20 21 22}.

Más infrecuente, aunque mucho más grave, es la exacerbación inflamatoria generalizada, observada entre el 1% y el 3% de los pacientes. A diferencia de la erupción papular transitoria, la exacerbación inflamatoria generalizada es un efecto adverso grave que se ha considerado más frecuente en los pacientes no respondedores a efalizumab. A menudo requiere el empleo de fármacos sistémicos para su manejo y también con frecuencia condiciona la suspensión de efalizumab²⁰.

Otra peculiaridad de efalizumab es que se ha relacionado con el desarrollo de artropatía *de novo* o bien con exacerbación o primera manifestación de una artropatía preexistente. Este efecto adverso puede aparecer durante el tratamiento o tras la suspensión. En algunos pacientes, en los que el desarrollo de artritis fue acompañado de la suspensión de efalizumab, la reintroducción del fármaco no implicó nueva exacerbación de la artropatía²³.

Otro efecto indeseado característico de efalizumab tras su suspensión es el desarrollo de fenómeno de rebote. Éste puede manifestarse en forma de un empeoramiento de la psoriasis superior al 125% del PASI basal o bien como un cambio de morfología de la psoriasis (pequeñas placas, pustulosa, eritrodérmica)^{13 20}. En los estudios pivotaes, la incidencia de rebote se ha

calculado alrededor del 14%, siendo más frecuente en los malos respondedores²⁴, grupo en el que esta posibilidad se acercaba al 25%^{20 21 22}.

Los mecanismos patogénicos que subyacen al desarrollo de rebote tras la suspensión de efalizumab serían superponibles a los que permiten explicar la aparición de la erupción papular transitoria. En un estudio histológico e inmunohistoquímico realizado sobre lesiones cutáneas de este último efecto adverso se objetivó la presencia de un infiltrado inflamatorio en el que, mientras marcadores como CD3+ y CD11a+ estaban disminuidos, se sobreexpresaban otras moléculas de adhesión tales como CD11b y CD11c. Teniendo en cuenta que estas últimas están presentes en los granulocitos circulantes y en las células dendríticas mieloides (CD11c+), se propuso la hipótesis de que ante el bloqueo de la interacción LFA-1/ICAM-1 producido por efalizumab – y por lo tanto, de los linfocitos T de memoria- el infiltrado inflamatorio psoriásico variaba en su composición y buscaba vías alternativas a través de moléculas de adhesión habitualmente secundarias. Esta propuesta justificaría el aspecto similar a la psoriasis en estos efectos adversos aunque en ausencia de algunas de las características clínicas e histológicas fundamentales, debido al deterioro de la sinapsis inmunológica de las vías principales condicionado por el fármaco. El que un paciente desarrollase la frecuente erupción papular transitoria o la inhabitual pero grave exacerbación inflamatoria generalizada vendría justificado por factores intrínsecos o ambientales no determinados²⁵. Es probable que en el fenómeno de rebote confluyan la utilización de estas vías alternativas junto con el uso de la vía habitual desbloqueada tras la retirada del fármaco, pudiendo desarrollar un cuadro clínico de mayor gravedad en cuanto a características de las lesiones y extensión de la psoriasis previa.

Desde el año 2004, efalizumab estuvo aprobado para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave por la EMEA. Sin embargo, este mismo organismo decidió, el día 19 de febrero de 2009, la suspensión de este principio activo¹³. El motivo fue la aparición de 3 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con psoriasis bajo tratamiento con efalizumab de forma prolongada. Esta entidad está provocada por la infección de un poliomavirus, el virus JC, que condiciona una desmielinización progresiva del sistema nervioso central. Los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de esta

enfermedad son los estados de inmunosupresión. Efalizumab induce este estado a través de su propio mecanismo de acción, ya que provoca una linfopenia T CD4 y una alteración del tráfico de linfocitos T hacia el sistema nervioso central^{26 27}. Debido al carácter grave de este efecto indeseado y teniendo en cuenta la existencia de otras alternativas terapéuticas al menos tan eficaces como efalizumab y con mejor perfil de seguridad, la EMEA optó por la suspensión del fármaco al considerar que la relación entre riesgo y beneficio no era satisfactoria¹³.

Objetivos

El objetivo principal consistió en evaluar el curso de la psoriasis al suspender el tratamiento con efalizumab, en particular con respecto al desarrollo de recaída y rebote y estudiar su posible asociación estadística con respecto a diversas variables epidemiológicas, relacionadas con el curso del tratamiento y con la actitud adoptada al suspender el fármaco.

Como objetivos secundarios se planteó investigar el perfil clínico y epidemiológico en los pacientes tratados con efalizumab en nuestro medio, identificando factores pronósticos de respuesta terapéutica y del desarrollo de efectos secundarios relacionados con la psoriasis así como contrastar el curso clínico de la psoriasis a medio plazo tras la suspensión de efalizumab en relación a diversos parámetros clínicos y al curso evolutivo durante el tratamiento. Finalmente, se estudió la posibilidad de diferencias epidemiológicas, clínicas o pronósticas en función del tiempo de tratamiento con efalizumab.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico. La recogida de los datos se llevó a cabo a través de un cuestionario remitido a los miembros del Grupo Español de Psoriasis. Este consistió en una tabla que incluía datos referidos al perfil epidemiológico del paciente, al curso del mismo durante y después del tratamiento con efalizumab y a la evolución de la psoriasis al suspender el tratamiento a las 12 y 24 semanas (*tablas 1-4*). Asimismo, se recogieron las estrategias planteadas por los dermatólogos una vez suspendido efalizumab con vistas a minimizar el impacto de esta actuación. Para evaluar la respuesta a efalizumab se utilizó el porcentaje de mejoría del PASI en el momento de la suspensión con respecto al PASI al inicio del tratamiento. Se clasificaron los pacientes en función de la respuesta a efalizumab en tres categorías: buenos, moderados y no respondedores. Los pacientes en los que la mejoría del PASI fue superior al 75% se etiquetaron de buenos respondedores. Por el contrario, aquellos en los que la mejoría se situaba entre el 50 y el 75% se clasificaron como respondedores moderados y los pacientes con mejoría inferior al 50%, como no respondedores. En algunos puntos de los resultados y la discusión se agrupó a aquellos pacientes con respuesta buena y moderada bajo el epígrafe de “respuesta satisfactoria”, en consonancia con esta consideración en algunos estudios pivotaes. Con respecto a los efectos adversos ocurridos durante el tratamiento, se tuvieron en cuenta en particular aquellos definidos como “relacionados con la psoriasis”: la erupción papular transitoria y la exacerbación inflamatoria generalizada²⁰.

Las actuaciones de los dermatólogos al suspender el tratamiento se clasificaron en:

- suspensión brusca y seguimiento clínico (“ver y observar”),
- suspensión brusca de efalizumab con inicio inmediato de otro tratamiento sistémico sin transición ninguna o,
- superposición de efalizumab con otro fármaco antes de su suspensión definitiva.

Los parámetros evaluados tras la suspensión del tratamiento fueron el desarrollo de fenómeno de rebote y/o de recaída así como el PASI medio a las

12 y 24 semanas. La recaída ha sido definida por la NPF (*National Psoriasis Foundation*) como la pérdida del 50% de la mejoría del PASI respecto al PASI basal en pacientes respondedores. De forma adicional, en los ensayos clínicos pivotaes, se consideró recaída sólo cuando esta pérdida ocurría en las primeras 12 semanas después de la suspensión de efalizumab^{20 28 29}. Teniendo en cuenta la dificultad de homogeneizar este concepto entre todos los autores y el carácter retrospectivo del estudio se tuvo en cuenta la primera acepción. El fenómeno de rebote se conoce como el desarrollo de un PASI superior al 125% respecto al PASI basal, el cambio de morfología de la psoriasis, o el desarrollo de artritis en pacientes que no la presentaban previamente, durante los tres primeros meses de haber suspendido efalizumab^{20 30}. Se recogieron asimismo las estrategias terapéuticas ante los acontecimientos adversos relacionados con efalizumab, así como ante el desarrollo de recaída o rebote.

Para evaluar el curso de la psoriasis a las 12 y a las 24 semanas se tuvo en cuenta la determinación del PASI y BSA (*Body Surface Area*; porcentaje de área de la piel afecta por psoriasis) en este momento. Estos resultados se contrastaron con el PASI al inicio y final del tratamiento con efalizumab.

Análisis estadístico

Se ha estudiado si existe relación estadísticamente significativa entre distintos parámetros y datos evaluados.

Para evaluar la relación entre el PASI o BSA inicial y la respuesta al tratamiento con efalizumab se utilizó el análisis no paramétrico de la varianza (Kruskal-Wallis).

El test usado para conocer la relación entre respuesta al tratamiento y los efectos adversos relacionados con la psoriasis (exacerbación inflamatoria generalizada y erupción papular transitoria) fue la prueba de Mann-Whitney.

La actitud adoptada al finalizar el tratamiento y su relación con el PASI inicial, se analizó mediante el test de ANOVA, la prueba de Newman-Keuls y la de Kruskal-Wallis, siendo esta última prueba la utilizada para conocer la relación entre respuesta al tratamiento y la actitud adoptada.

En cuanto al análisis de los fenómenos de rebote y de recaída y su relación con otros datos descriptivos, se realizó mediante la prueba de la Chi cuadrado. La

relación de estos fenómenos con la respuesta al tratamiento y con el PASI al final del tratamiento se analizó mediante la prueba de Mann-Whitney.

Para la evaluación de la relación entre el PASI al final del tratamiento y las tres estrategias adoptadas tras la suspensión se utilizó el análisis de la varianza no paramétrico (prueba de Kruskal-Wallis), así como un análisis de la varianza paramétrico y un análisis de la varianza con los datos transformados por el logaritmo (para mejorar la aproximación a una distribución normal).

Para analizar la relación entre la actitud adoptada y el PASI a las 12 y a las 24 semanas se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis.

Teniendo en cuenta que el prolongado tiempo medio de tratamiento podría haber seleccionado de forma positiva el grupo de buenos respondedores en nuestra serie, éstos se subclasificaron, para algunas determinaciones, en 2 grupos en función del tiempo de tratamiento. Para ello se tomó como referencia el intervalo de 6 meses, referido en los ensayos clínicos como el de máxima respuesta del fármaco³¹. El análisis de las diferencias en cuanto al PASI o BSA inicial entre ambos grupos se llevó a cabo mediante la prueba de Mann-Whitney. Para comparar las dos medias como muestras independientes se utilizó la t de student.

El análisis de las diferencias en cuanto a la respuesta terapéutica se llevó a cabo mediante la prueba de la Chi cuadrado y la prueba de Mann-Whitney.

Las diferencias entre ambos grupos en cuanto a la exacerbación inflamatoria generalizada y el rebote se utilizó la Chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher.

Las diferencias en cuanto al desarrollo de erupción papular transitoria y al desarrollo de recaída se analizaron mediante la Chi cuadrado.

Resultados

Historia de la enfermedad. Datos epidemiológicos.

En total se incluyeron 147 pacientes procedentes de 12 centros hospitalarios. La edad media en el momento de la inclusión fue de 46 años (rango: 17-83, desviación estándar: 14) y el peso promedio fue de 76 Kg (rango: 46-118, desviación estándar: 14). Se registraron antecedentes familiares de psoriasis en el 36% (53 pacientes). La variante clínica más frecuente fue la forma vulgar en placas (135; 91%), seguida de la forma palmoplantar acompañada o no de placas (9; 6%), psoriasis en gotas (2; 1,3%) y finalmente psoriasis invertida asociada a una forma en placas (1; 0,6%). Sólo 2 pacientes (1,3%) habían presentado de forma previa al inicio del tratamiento signos clínicos tributarios del diagnóstico de artropatía psoriásica. La mayoría (135; 91,8%) había recibido previamente tratamientos sistémicos por su dermatosis aunque sólo un 6% (9 pacientes) había requerido ingreso hospitalario por esta causa. Los tratamientos previos administrados con mayor frecuencia fueron, por este orden, metotrexato, retinoides, ciclosporina A y fototerapia, seguidos de diversos fármacos biológicos (*figura 1*). El 68% de los pacientes había recibido 2 o más tratamientos sistémicos de forma previa a efalizumab (*figura 2*).

Historia del tratamiento con efalizumab.

El tiempo medio de tratamiento acumulado con efalizumab fue de 18 meses (con un rango de 1 a 46, mediana de 18 y una desviación estándar de 13,6). El PASI medio previo al inicio del tratamiento fue de 12,38 (recogido en 119 pacientes y con un rango de 0,2 a 50,7; desviación estándar 8,25), mientras que el BSA medio en este momento fue de 17,6 (medido en 94 pacientes y con un rango de 1 a 74,4). A lo largo de los meses de tratamiento ningún paciente presentó signos de artropatía psoriásica atribuible por los investigadores al fármaco. Con respecto a los efectos secundarios relacionados con la psoriasis, propios de efalizumab, un 4% de los pacientes (6 de 147) presentó un episodio de exacerbación inflamatoria generalizada mientras que el desarrollo de manifestaciones clínicas compatibles con erupción papular transitoria se recogió en el 12% de los casos (18 de 147). En el control de la exacerbación

inflamatoria generalizada los facultativos emplearon de forma predominante tratamiento sistémico: en particular metotrexate, en 4 de los 6 pacientes, mientras que en los 2 restantes se recurrió a tratamiento tópico. Los episodios de erupción papular transitoria requirieron tratamiento en el 77% de los casos (14 de 18), empleándose de forma mayoritaria los corticoides tópicos (12 casos), seguidos de acitretino (1 caso) y tratamiento antihistamínico oral (1 caso).

En el momento de la suspensión forzosa del tratamiento el PASI medio fue de 3,7 (rango 0-30; desviación estándar: 4,79; n:85) y el BSA medio de 6,7 (rango 0-55; n:70). La mejoría porcentual media del PASI entre el inicio y el fin del tratamiento fue del 70% y del BSA del 62%. En función de la diferencia entre el PASI inicial y el final, en aquellos pacientes en los que este dato estuvo disponible (en total 100 pacientes), la mayor parte pudieron ser clasificados como buenos respondedores (55%) o respondedores moderados (18%). Por el contrario, el 27% se consideró como no respondedor (*figura 3*).

Factores clínicos predictivos de respuesta terapéutica

En el análisis estadístico se pudo encontrar una relación estadísticamente significativa ($p<0.01$) entre el PASI inicial y la respuesta al tratamiento. De este modo, el PASI al inicio del tratamiento fue superior entre los buenos respondedores (media de 12,3) o respondedores moderados (media de 12,9) que entre los no respondedores (media de 6,1). Esta relación entre la afectación inicial y la respuesta al tratamiento se confirmó asimismo cuando se tomó el BSA como parámetro de la gravedad inicial de la psoriasis ($p<0,05$) .

Por el contrario, aquellos pacientes que presentaron una exacerbación inflamatoria generalizada (6 de 147) tuvieron una respuesta inferior con respecto a los que no presentaron este efecto adverso ($p<0,05$). De hecho, de los pacientes que presentaron este efecto adverso y de los que tenemos constancia de la respuesta al tratamiento con efalizumab (4 en total), tres no respondieron. Sin embargo, no se pudo demostrar una relación estadísticamente significativa entre la respuesta al tratamiento y el desarrollo de erupción papular transitoria.

Estrategia adoptada tras la suspensión de efalizumab.

En un 39 % de los pacientes (en 57 de 145 pacientes) el dermatólogo decidió suspender el tratamiento y seguir una conducta expectante. En el resto de los casos, los facultativos optaron por realizar un tratamiento de transición (en 44 de 145 pacientes, es decir en el 30% de los casos) o bien suspendieron efalizumab para iniciar de forma inmediata otro tratamiento (en 44 de 145 pacientes, es decir en otro 30% de los casos). Los tratamientos elegidos con mayor frecuencia para llevar a cabo tanto la superposición como el cambio fueron metotrexate, etanercept y ciclosporina (*tabla 5*). Las semanas de transición variaron entre 1 y 20, con una media de 7 y mediana de 6.

Asociación entre los parámetros epidemiológicos y el curso clínico del tratamiento con respecto a la estrategia adoptada

El índice PASI al inicio del tratamiento fue significativamente mayor ($p < 0,01$) en aquellos casos en los que se optó por esperar y ver evolución (mediana de 13 y media de 14,48) y en los que se optó por superponer efalizumab con otro tratamiento (mediana de 13 y media de 13,29) con respecto a aquellos en los que se decidió suspender efalizumab y empezar otro fármaco de forma inmediata (mediana de 7,20 y media de 8,80).

No pudo establecerse relación significativa alguna entre la actitud adoptada y diversos parámetros epidemiológicos, la respuesta al tratamiento o con el desarrollo de efectos adversos en relación a la psoriasis (exacerbación inflamatoria generalizada y erupción papular transitoria).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el PASI al final del tratamiento y las tres actitudes adoptadas.

Evolución de la psoriasis al suspender el tratamiento

Un 30% de los pacientes (44 de 142) presentó un cuadro catalogado como rebote tras una media de 6 semanas (de 1 a 12 semanas, con una mediana de 6), en su mayor parte en forma de un cambio de morfología con respecto a la

psoriasis previa con aparición generalizada de psoriasis en gotas o pequeñas placas (43%; en 19 de 44 pacientes) o bien en forma pustulosa (16%; en 7 de 44). Otras variantes clínicas incluidas en la definición de rebote aparecen en la *figura 4*.

En el periodo de seguimiento establecido de 24 semanas, un 44% adicional (62/137) presentó una recaída tras una media de 8 semanas (rango 1-20, mediana 8).

Con el fin de controlar de forma adecuada el desarrollo de rebote o recaída, un total de 27 pacientes requirieron la introducción de otro fármaco adicional para el control de su enfermedad, siendo los fármacos biológicos los más utilizados, en particular etanercept, en el 62% de los casos.

Los fármacos introducidos para el control del rebote y de la recaída aparecen en las *figuras 5 y 6*.

Los valores medios del índice PASI y del BSA a las 12 semanas tras la suspensión de efalizumab fueron de 6,87 (rango 0-33,6; n: 114) y de 12,64 (rango 0-80; n: 87), respectivamente. A las 24 semanas, estos mismos valores pasaron a ser de 2,90 (rango 0-14,8; n:63) y de 5,24 (rango: 0-43; n: 48).

Asociación entre los parámetros clínicos y la estrategia del dermatólogo y la posibilidad de rebote/recaída

Ninguno de los parámetros clínicos evaluados pudo ser identificado como factor predictivo para el desarrollo de fenómeno de rebote o de recaída. Tampoco la estrategia adoptada por el dermatólogo después de la suspensión del fármaco condicionó el riesgo posterior de reaparición de la dermatosis.

Asociación entre los parámetros clínicos y la estrategia del dermatólogo con la respuesta a las 12 / 24 semanas

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la actitud adoptada y la respuesta a las 12 o las 24 semanas .

Relación entre el tipo de fármaco utilizado para el cambio/solapamiento con la respuesta PASI a las 12 semanas y a las 24 semanas con respecto al PASI al finalizar el tratamiento

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la respuesta PASI a las 12 semanas (respecto del PASI final) en función del tratamiento iniciado tras la suspensión de efalizumab, así como tampoco con la respuesta a las 24 semanas.

Sin embargo, se observaron diferencias, aunque no estadísticamente significativas, en la respuesta PASI a las 12 semanas en función del tratamiento seleccionado. De este modo, se pudieron clasificar como respondedores (moderados y buenos) un 20,7% de los pacientes en los que se optó por realizar tratamiento con fármacos biológicos frente al 6,3% en los que se optó por los fármacos clásicos. Para dicho cálculo se aplicó un test bilateral (prueba exacta de Fisher) obteniendo una p de 0,14 y una potencia estadística de tan solo el 38,3%. El motivo por el cual las diferencias no alcanzaron el nivel mínimo de significación se atribuyó al pequeño tamaño de la muestra, requerido en 3 veces superior al disponible.

Relación de la evolución de la psoriasis a medio plazo con respecto al PASI inicial y al final del tratamiento con efalizumab.

Si se lleva a cabo una comparación del índice PASI en los distintos momentos evolutivos, puede comprobarse cómo el PASI medio a las 12 y 24 semanas mejoró con respecto al PASI medio al inicio (un 45 y 80% más reducido, respectivamente). El valor medio del índice PASI a las 12 semanas fue porcentualmente superior al obtenido en el momento de suspender el tratamiento con efalizumab (83%). Por el contrario, la media del índice PASI a las 24 semanas fue un 35% inferior a la observada en aquel momento. No se encontraron diferencias en función de que los pacientes hubiesen sido o no respondedores a efalizumab (PASI a las 12 semanas 7,41 vs 7,50 y PASI a las 24 semanas 2,73 vs 2,26)

Teniendo en cuenta únicamente los pacientes en los que los datos a las 12 y 24 semanas estuvieron disponibles (en total 57 pacientes), y bajo los supuestos de mejoría de al menos un 50% del PASI, pudo comprobarse cómo un 43,85% (25 casos) podrían haber sido considerados como respondedores satisfactorios (buenos y moderados), de los cuales únicamente un 31% (18 casos) alcanzó el PASI 75 (buena respuesta). Al analizar la misma variable a las 24 semanas, los respondedores satisfactorios representaron un 82,45% (47 casos), la mayoría de los cuales alcanzaron un PASI 75 (68,42%; 39 casos).

Subclasificación de los pacientes en función del tiempo de tratamiento y relación con parámetros clínicos y evolutivos.

En su conjunto, los pacientes tratados con efalizumab de forma prolongada (más de 6 meses) presentaron unos valores de BSA inicial significativamente más altos, sin embargo las diferencias en cuanto al PASI inicial no fueron significativas entre ambos grupos. Por otro lado, los pacientes tratados de forma prolongada durante más de 6 meses presentaron una mayor tendencia a una mejor respuesta terapéutica ($p=0,07$) y a una menor prevalencia de exacerbación inflamatoria generalizada ($p=0,06$).

No se encontró relación estadística entre el tiempo de tratamiento y el desarrollo de rebote o recaída.

Limitaciones del estudio

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo en el que los distintos centros de reclutamiento aplicaron sus propios protocolos de seguimiento, por lo existen ciertas limitaciones intrínsecas al diseño del trabajo.

Un dato a destacar en cuanto al tiempo de tratamiento con efalizumab, es considerar que todos los pacientes acabaron al mismo tiempo; ya que se consideró que la fecha de finalización fue en febrero de 2009, sin tener en cuenta otras particularidades (transición de la medicación, tiempo en acudir a las consultas, etc.).

Discusión

La introducción de los fármacos biológicos ha modificado de forma profunda el manejo de los pacientes con psoriasis moderada-grave en nuestro medio. El presente estudio, en el que se recoge de manera retrospectiva una muestra significativa de pacientes procedentes de 12 centros hospitalarios, resulta ilustrativo no sólo por la descripción de la evolución de la psoriasis con el tratamiento sino también porque permite comprobar el perfil de los pacientes con psoriasis moderada y grave incluidos – al menos durante el periodo histórico recogido- en tratamiento biológico en nuestro ámbito.

Desde un punto de vista epidemiológico, debe destacarse el peso medio de los pacientes, significativamente inferior al de otras series^{19 32}. Teniendo en cuenta que el sexo de los pacientes no fue una variable recogida, puede haber sesgos en este punto. En su mayoría se trataba de pacientes con psoriasis en placas, circunstancia que puede explicarse por la indicación en ficha técnica del fármaco¹⁹. Sin embargo, debe destacarse la indicación en pacientes con psoriasis palmoplantar en un 6%. Esta circunstancia se justifica probablemente por la existencia de varios artículos en los que se preconizaba la utilidad de efalizumab en esta difícil variante clínica de psoriasis, habiéndose puesto en marcha incluso un ensayo clínico específico que fue abortado coincidiendo con la suspensión del fármaco^{2 33 34 35}. Otros antecedentes, como el PASI medio al inicio del tratamiento, la elevada incidencia de tratamientos sistémicos previos o la baja prevalencia de artropatía psoriásica se correspondían bien con la indicación del fármaco restringida a las manifestaciones cutáneas de la psoriasis – y no a la artropatía- y con los requisitos solicitados por la EMEA para la prescripción del fármaco¹⁹. La preferencia en cuanto a los fármacos sistémicos previos se corresponden con los habituales en nuestro medio, registrados en la base de datos BIOBADADERM³⁶. La ausencia en la historia clínica de los pacientes de otros fármacos biológicos resulta fácilmente explicable en el contexto histórico, ya que efalizumab fue el primero del nuevo grupo de fármacos biológicos disponibles.

El tiempo medio de tratamiento del grupo estudiado fue de 18 meses, aunque algunos de los pacientes fueron tratados durante varios años. Teniendo en cuenta que las perspectivas de respuesta del fármaco resultaban máximas hacia los 6 meses de tratamiento, es lógico pensar que existe un claro sesgo de selección, ya que la mayor parte de los pacientes reclutados eran “buenos respondedores”, mientras que los respondedores moderados y, en particular los no respondedores, habían sido trasladados en su mayoría hacia otras alternativas terapéuticas. Esta circunstancia justifica probablemente que el porcentaje de respondedores en nuestra serie sea superior al observado tanto en series clínicas como en estudios pivotaes^{15 17 19 23 37}. En el estudio estadístico, un mayor PASI inicial se asoció a una mayor probabilidad de responder de forma satisfactoria. Este dato, aparentemente paradójico, puede explicarse si se tiene en cuenta que la diana para ello (PASI 75, esto es, mejoría del 75% del PASI con respecto al inicial) es más difícil de obtener si la afectación inicial es reducida.

Con vistas a limitar el impacto de este sesgo, los pacientes fueron subclasificados en función del tiempo de tratamiento. Como cabía esperar, la respuesta fue inferior en el subgrupo de los pacientes tratados durante menos de 6 meses, aunque las diferencias no fueron significativas.

Una de las peculiaridades observadas durante el tratamiento con efalizumab fue el desarrollo de los llamados efectos secundarios “relacionados con la psoriasis”¹³. El más frecuente, y también el más leve, es la erupción papular transitoria. Éste es un acontecimiento que se manifiesta típicamente dentro las primeras 4 a 8 semanas de haber iniciado efalizumab, de naturaleza papular, habitualmente afectando áreas previamente no implicadas y localizada de forma preferente en cuello, tórax o flexuras^{20 21 22}. En la presente serie se diagnosticó erupción papular transitoria en el 11% de los pacientes. Esta cifra fue inferior a la esperada, situada entre el 25-33% de los individuos que recibieron efalizumab en los ensayos pivotaes. Su curso fue, tal y como se recoge en la literatura, benigno en la mayoría de los pacientes, empleándose para su manejo corticoides tópicos o la simple abstención terapéutica^{20 21 22}. De hecho, la benignidad del proceso hace probable que algunos de los casos más

leves no quedasen reflejados en la historia clínica habitual, no sometida en este caso a la rigidez documental propia de los ensayos clínicos. Más infrecuente, aunque mucho más grave, es la exacerbación inflamatoria generalizada, descrita en la presente serie en el 4% de los pacientes (en 6 de 147), casi siempre a costa de un agravamiento inflamatorio de las placas de psoriasis previas, acompañado a veces de la aparición de lesiones en áreas previamente no afectadas. Este porcentaje contrasta con el previsto en los ensayos clínicos pivotaes, de entre el 1% y el 3%. A diferencia de la erupción papular transitoria, la exacerbación inflamatoria generalizada es un efecto adverso grave que se ha considerado más frecuente en los pacientes no respondedores a efalizumab^{20 38 39}. A menudo requiere el empleo de fármacos sistémicos para su manejo y también con frecuencia condiciona la suspensión de efalizumab. Según esto, resulta remarcable la elevada prevalencia de exacerbación inflamatoria generalizada en la presente serie, en la que están sobre representados los buenos respondedores, y que todavía tendría que ser superior si se hubiese considerado como referencia la población total que recibió efalizumab en algún momento de su enfermedad. De hecho, se observó en un 9,5% de los pacientes con un tiempo de tratamiento superior a los seis meses frente al 1,9% de los pacientes que llevaban un tiempo de tratamiento inferior. Sin embargo, las diferencias en cuanto a este efecto adverso en relación al tiempo de tratamiento sólo estuvo cerca de alcanzar el nivel de significación, probablemente por el escaso número absoluto de episodios registrados ($p=0.06$) (*ver anexo*). Por el contrario, el desarrollo de exacerbación inflamatoria generalizada se asoció, en coherencia con lo descrito en la literatura, a una menor perspectiva de respuesta satisfactoria ($p=0,08$)²⁰.

La descripción de la actitud del dermatólogo al suspender el fármaco y el desarrollo posterior de rebote o recaída es una de los puntos más interesantes del trabajo, ya que resulta una situación anómala en la práctica clínica habitual y que simula los condicionantes impuestos por los ensayos clínicos^{24 39 40}.

En el momento de suspender el tratamiento, la mayoría de los facultativos decidieron acompañar la suspensión de efalizumab con el inicio de algún otro tratamiento, bien solapando la suspensión con un fármaco clásico o bien haciendo coincidir la suspensión brusca con el inicio de un nuevo tratamiento.

Esta circunstancia es razonable, teniendo en cuenta el curso crónico de la psoriasis moderada-grave en la mayor parte de los pacientes. Tanto las pautas de solapamiento como los fármacos sugeridos para ella procedían de la experiencia personal de expertos o de pequeños estudios abiertos con escasa evidencia científica^{24 39 41}. Tanto las semanas de superposición como los fármacos globalmente empleados se correspondieron también con los descritos en estos artículos y resultan coherentes con las perspectivas de inicio de respuesta para los distintos fármacos.

Sin embargo, debe destacarse que hasta en el 39% de los pacientes, los dermatólogos decidieron suspender el tratamiento y esperar a la evolución natural. Esta actitud podría tener diversas explicaciones. Por un lado, los resultados de los ensayos clínicos permitían sugerir que la evolución natural era, en la mayor parte de los casos, benigna en los pacientes clasificados como buenos respondedores – la mayoría del presente grupo –, con un periodo de latencia hasta el reinicio de la enfermedad de más de 60 días y una muy baja incidencia de episodios de rebote^{20 21}. Por otro lado, y teniendo en cuenta la gran variabilidad en el índice PASI al inicio del tratamiento, cabe suponer que un porcentaje no despreciable de pacientes presentasen una psoriasis moderada y de curso estable, en el que la actitud expectante o el empleo complementario de tratamientos tópicos se estimase como suficiente en un primer momento.

En aquellos casos en los que el facultativo decidió la substitución de efalizumab por otro agente biológico, la pauta más empleada fue la suspensión brusca y el inicio de un nuevo fármaco, actitud razonable si se tiene en cuenta la escasa evidencia acerca de la seguridad de la superposición de varios fármacos biológicos.

En el estudio estadístico efectuado puede parecer sorprendente que las pautas de superposición o de sustitución terapéutica fuesen más frecuentes en aquellos pacientes con PASI inicial inferior. Sin embargo, es posible que esta última circunstancia no refleje necesariamente una menor gravedad, ya que estos pacientes podrían estar en tratamiento activo con otros fármacos clásicos de forma previa a recibir efalizumab, decidiéndose el paso al fármaco biológico por comorbilidades o por respuesta insuficiente.

No se encontró ninguna relación estadística entre la actitud adoptada y los distintos parámetros clínicos evaluados, circunstancia que hace difícil establecer qué prioridades emplearon los dermatólogos responsables para tomar esta decisión.

Como datos más relevantes del presente estudio debemos destacar la elevada incidencia de fenómeno de rebote y recaída al suspender el tratamiento. De este modo, hasta uno de cada 3 pacientes presentó un episodio de rebote al suspender el tratamiento, que en la mayoría consistió en un cambio de morfología y en una extensión superior a la psoriasis inicial. El fenómeno de rebote es una complicación descrita como posible, aunque infrecuente, tras la suspensión del tratamiento con efalizumab, cuya incidencia en su conjunto se había considerado del 14% en ensayos pivotaes^{20 21}. Sin embargo, este riesgo se describió como más probable en los malos respondedores, grupo en el que esta posibilidad se acercaba al 25%²⁰. Por este motivo es especialmente significativa la elevada incidencia de rebote en nuestro grupo (33%), el cual estaba representado en su mayoría por buenos respondedores y en los que en un 60% se llevaron a cabo actuaciones con vistas a minimizar esta posibilidad. Este dato es coherente con el estudio estadístico efectuado, según el cual ninguno de los parámetros clínicos evaluados ni la actitud escogida por el dermatólogo permitió predecir el desarrollo de este efecto adverso, aunque fue más frecuente cuando la actitud fue expectante al suspender el tratamiento. Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al rebote o a la recaída en función del tiempo de tratamiento (*ver anexo*).

Mientras que la evaluación a las 12 semanas indica una pérdida de respuesta con respecto al PASI al suspender el tratamiento con efalizumab, aquel vuelve a reducirse a las 24 semanas, de forma presumible por la adición de nuevos fármacos. El PASI al inicio del tratamiento con efalizumab no fue un factor que condicionara la posterior evolución de la psoriasis a las 12 y a las 24 semanas, como tampoco lo fue, en su conjunto, la respuesta o no a efalizumab. La variedad de fármacos empleados y lo heterogéneo de las pautas impide evaluar si algún fármaco en particular permitió mejores resultados que el resto, si bien los resultados a corto plazo -12 semanas- fueron algo mejores cuando se emplearon fármacos biológicos.

Sea como fuere y de forma indistinta al fármaco y estrategia empleados, el control de la psoriasis a las 24 semanas desde la suspensión de efalizumab fue comparable e incluso superior al obtenido con este último (porcentaje de pacientes con al menos un PASI 50 de 82,45% vs 73%), circunstancia que permite comprobar la validez de los diversos recursos terapéuticos disponibles para los dermatólogos para el control de la psoriasis moderada y grave.

Conclusiones

El desarrollo de rebote tras la suspensión del fármaco fue muy elevado, observándose en cerca de 1 de cada 3 pacientes tratados. Este dato, muy superior al esperado, resulta en particular relevante si se tiene en cuenta que el presente grupo está formado por una mayoría de buenos respondedores, considerados, a priori, como de bajo riesgo de rebote. Asimismo, debe destacarse cómo ninguna de las variables clínicas y epidemiológicas, ni de las actuaciones adoptadas con la finalidad de evitar este efecto adverso, modificaron el curso natural de la enfermedad, y por lo tanto, del desarrollo de rebote o recaída.

El colectivo de pacientes incluidos en nuestro estudio se corresponde bien con el perfil recomendado en la ficha técnica del fármaco: la mayoría presentaba la variante en placas y ya había realizado algún tratamiento sistémico previamente al inicio de efalizumab. Además, presentaba una baja incidencia de artropatía psoriásica previa a su inclusión.

Durante el tratamiento con efalizumab cabe destacar una incidencia de acontecimientos adversos relacionados con la psoriasis distinta a la esperada a partir de los estudios pivotaes. De este modo, mientras que la erupción papular transitoria, esperada hasta en un 25 %, se registró en el 14 % de los casos, la exacerbación inflamatoria generalizada fue superior a la prevista (4% frente al 1-3%^{20 38 39}).

El control de la psoriasis en la mayor parte de los pacientes fue adecuado a las 12 y 24 semanas – en este último caso con cifras de PASI comparables a las del momento de la suspensión del fármaco - mediante diversas estrategias terapéuticas, sin encontrarse relación entre la evolución del índice PASI en estos pacientes y el perfil epidemiológico, la respuesta a efalizumab o la actitud adoptada en un primer momento por el dermatólogo responsable al suspenderse efalizumab.

En el presente trabajo, se han obtenido unos resultados de los que parece deducirse que los estudios pivotaes, aún cuando resultan de indudable valor y peso científico, no siempre predicen con fidelidad, bien por el perfil de los pacientes incluidos, por su diseño o por el limitado seguimiento, los resultados observados en la práctica clínica.

Anexo

Perfil clínico y curso evolutivo de los pacientes tratados con efalizumab tras la suspensión de su autorización por la EMEA. Estudio observacional y multicéntrico.

Autora: Laia Morell Franco

Dirección: Dr. José Manuel Carrascosa Carrillo

Codirección: Dra. Isabel Bielsa i Marsol

Trabajo de investigación

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Convocatoria de Septiembre del curso 2009/10

Tablas

Tablas 1-4. Formato del cuestionario recibido por los distintos miembros del Grupo Español de Psoriasis para la recogida de datos.

HISTORIA DE LA PSORIASIS PREVIA AL INICIO DE EFALIZUMAB								
INICIALES DEL CENTRO Y NÚMERO DE PACIENTE	EDAD	PESO	VARIANTE DE PSORIASIS	ANTECEDENTES FAMILIARES DE PSORIASIS	ARTRITIS	INGRESOS POR PSORIASIS	TRATAMIENTOS SISTÉMICOS PREVIOS	
	años	Kg		Sí/No	Sí/No	Sí/No	Sí/No	Enumerar

Tabla 1. Historia de la psoriasis previa al inicio de efalizumab.

HISTORIA DE LA PSORIASIS CON EFALIZUMAB							
FECHA INICIO	PASI/BSA AL INICIO	PASI/BSA SUSPENSIÓN	EVOLUCIÓN PREVIA A LA SUSPENSIÓN			TRATAMIENTO CONCOMITANTE DURANTE EIG / EPT / ARTRITIS	
Mes/año	PASI numérico / BSA en %	PASI numérico / BSA en %	ARTRITIS Sí/No	EXACERBACIÓN INFLAMATORIA GENERALIZADA Sí/No	ERUPCIÓN PAPULAR TRANSITORIA Sí/No	Sí/No	Enumerar

Tabla 2. Historia de la psoriasis en tratamiento con efalizumab.

ESTRATEGIA ADOPTADA TRAS SUSPENSIÓN					
ESPERAR Y OBSERVAR		SUPERPOSICIÓN			CAMBIO SIN OVERLAP
Sí/No		Sí/No	CITAR TRATAMIENTO	SEMANAS PROPUESTAS	Sí/No CITAR TRATAMIENTO

Tabla 3. Estrategia adoptada tras la suspensión de efalizumab.

EVOLUCIÓN TRAS LA SUSPENSIÓN												
REBOTE			RECAÍDA		ESTRATEGIAS PARA RECAÍDA/REBOTE						PASI /BSA semana 12	PASI /BSA semana 24
Sí/ No	Tiempo o desde la suspensión (semanas)	Características	Sí/ No	Tiempo desde la suspensión (semanas)	Nuevo fármaco	Citar	Incrementar dosis del fármaco (para el cambio o superposición)	Suspender el fármaco (para el cambio o superposición)	Introducir otro nuevo Sí/No	Citar	PASI numérico / BSA en %	PASI numérico / BSA en %

Tabla 4. Evolución de la psoriasis tras la suspensión de efalizumab.

FÁRMACO UTILIZADO	ESTRATEGIA		TOTAL
	OVERLAP	CAMBIO	
Metotrexate	17	7	24
Ciclosporina	15	4	19
Acitretino	6	4	10
UVB-BE	1	0	1
PUVA	1	1	2
Etanercept	2	19	21
Adalimumab	1	9	10

Tabla 5. Listado de los distintos tratamientos usados para realizar la transición o el cambio en el momento de la suspensión de efalizumab.

Figuras

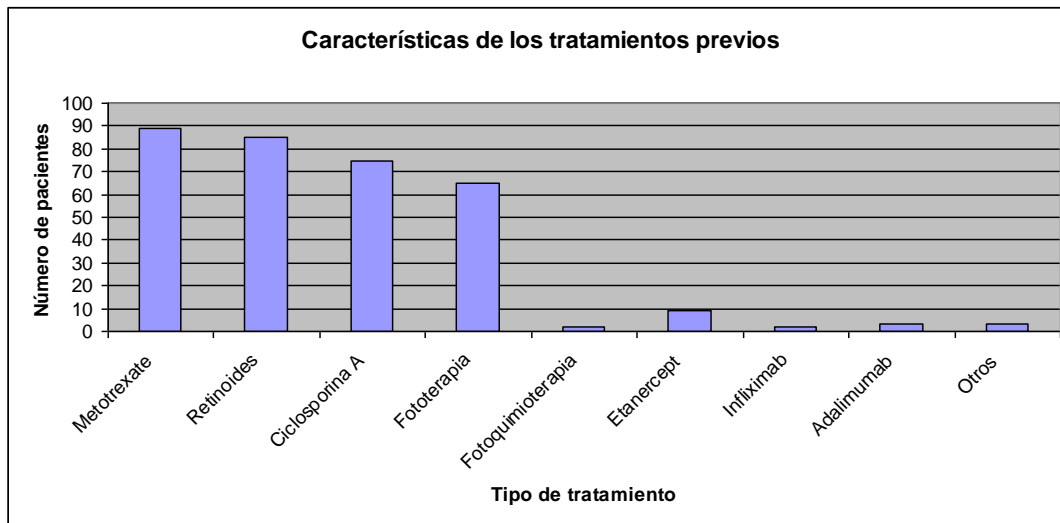


Figura 1. Tratamientos sistémicos previos al inicio de efalizumab

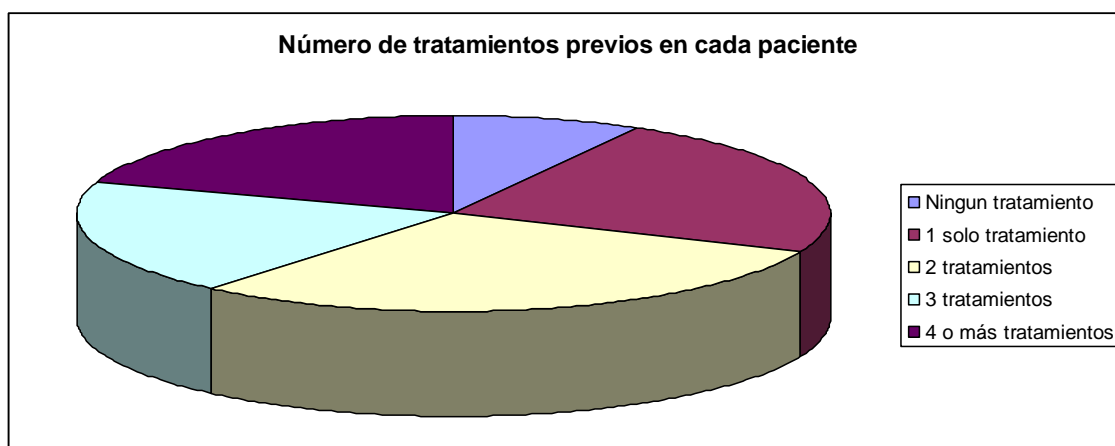


Figura 2. Número de tratamientos sistémicos administrados previamente a efalizumab en cada paciente

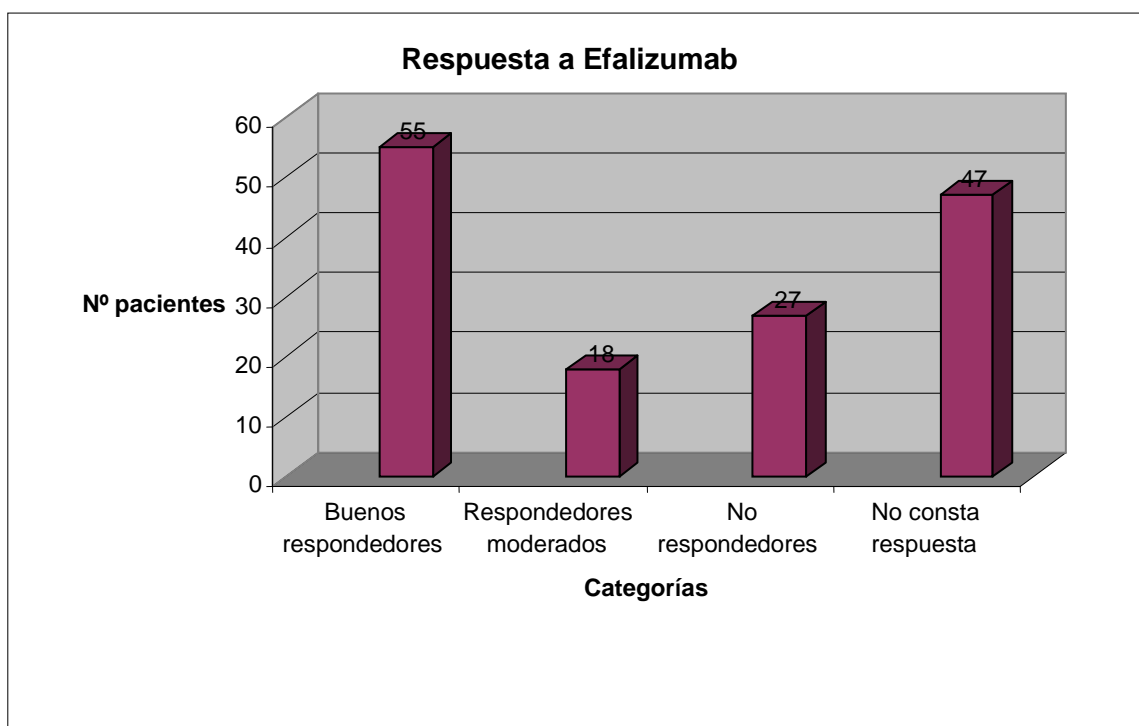


Figura 3. Grupos de respuesta a efalizumab en función de la mejoría del PASI.

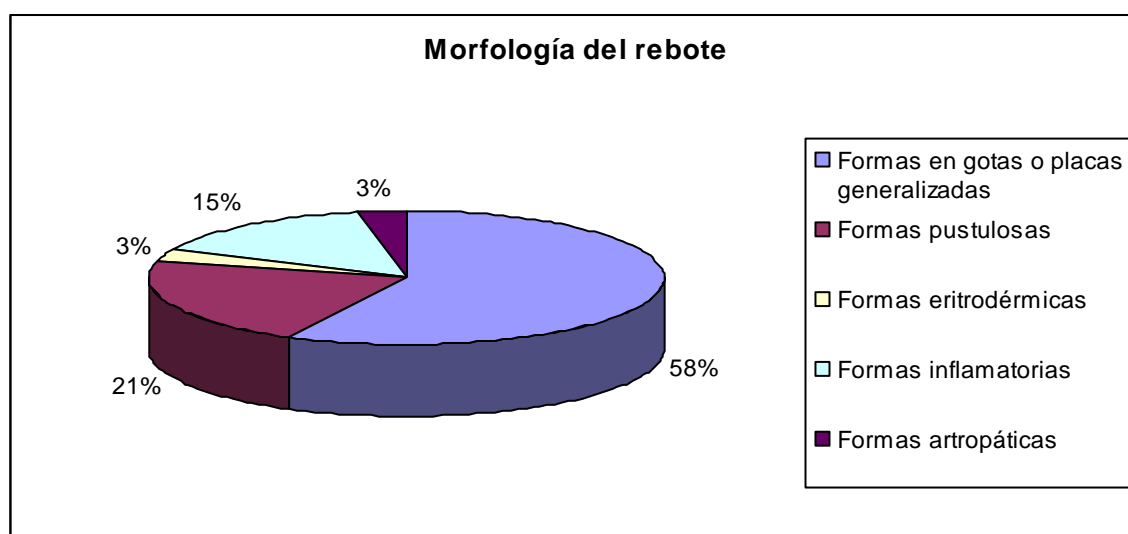


Figura 4. Variantes clínicas de rebote tras la suspensión de efalizumab.

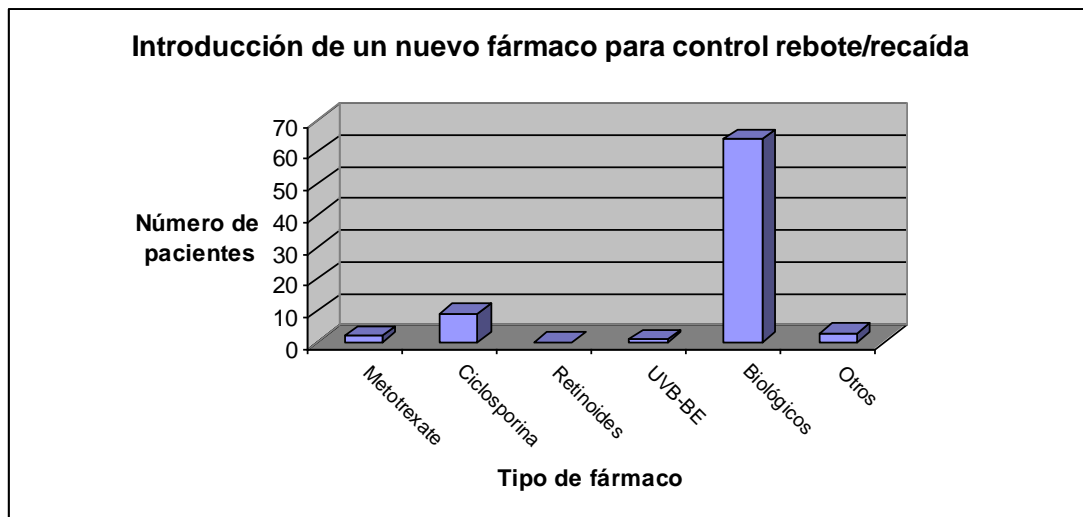


Figura 5. Fármacos utilizados para el control de la psoriasis tras la suspensión de efalizumab.

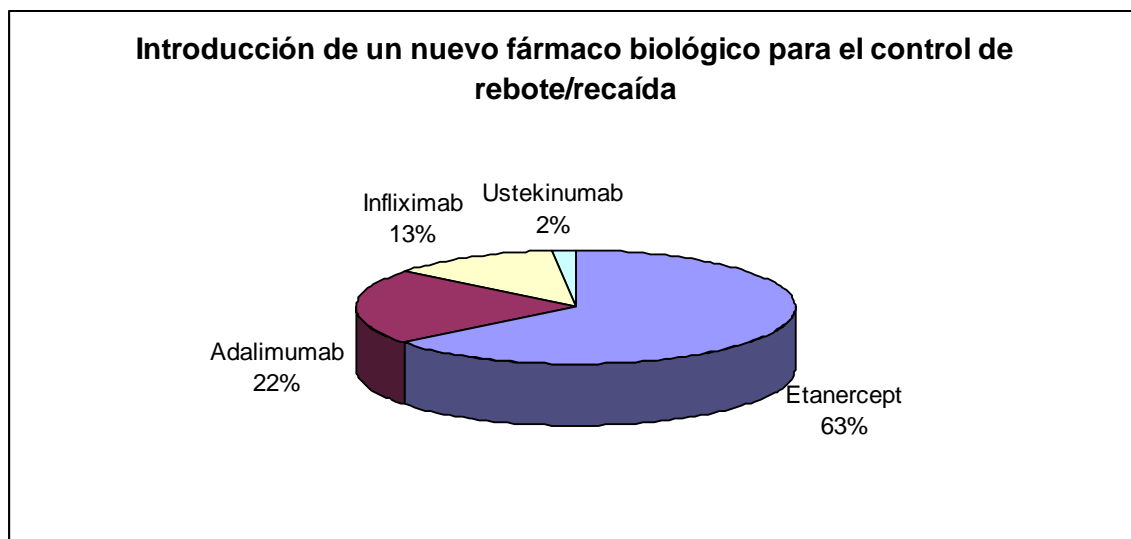


Figura 6. Detalle de los fármacos biológicos utilizados para el control de la psoriasis tras la suspensión de efalizumab.

Análisis estadístico

Parte 1

ANÁLISIS ESTADÍSTICO



1. Resumen

Se analiza una tabla de datos suministrada en formato Excel con **147** pacientes, **edad media** 47 ± 14 años.

El 38 % de los pacientes (IC del 95% de 30.3 a 46.1) tiene **antecedentes familiares**.

El 91.8 % de los pacientes tiene **tratamientos previos** (IC de 86.3 a 95.3)

La mediana de **tiempo de tratamiento** es de 18 meses, con un rango intercuartílico de 5 a 28.

Las preguntas planteadas son las siguientes:

1- Relación entre las variables antecedentes familiares/número de tratamientos/peso y respuesta terapéutica

2- Relación entre:

- PASI inicial y respuesta
- BSA inicial y respuesta
- Exacerbación inflamatoria generalizada y respuesta
- Erupción popular Transitoria y respuesta

3- Relación entre:

- Actitud adoptada al finalizar el tratamiento y
- PASI inicial
- BSA inicial
- Respuesta terapéutica
- Exacerbación inflamatoria generalizada
- Erupción popular transitoria

4 – Relación entre Rebote y

variables antecedentes familiares/número de tratamientos y respuesta terapéutica
EIG o EPT durante el tratamiento
PASI al final del tratamiento
estrategia decidida/ tratamiento empleado

5- Relación entre Recaída y

variables antecedentes familiares/número de tratamientos y respuesta terapéutica
EIG o EPT durante el tratamiento
PASI al final del tratamiento
estrategia decidida/ tratamiento empleado

5- En los casos en los que se optó por realizar en el momento de la suspensión la estrategia cambio sin overlap o bien superposición, evaluar cuál fue el fármaco que dió mejores resultados, cuál peores, etc en función de la mejoría del PASI (en el momento de la suspensión respecto PASI 12 y 24 semanas).

La **respuesta terapéutica** se clasifica como sigue:

Mediante la mejoría del PASI en el momento de la suspensión de efalizumab respecto al PASI basal (antes de iniciar el tratamiento).

La fórmula sería la siguiente: $1 - (\text{PASI suspensión} / \text{PASI inicio}) \times 100$.

Si es $>75\%$ --> Buen respondedor

Si es entre el 50 y el 75% --> Respondedor moderado
Si es <50% --> No respondedor

La mediana del **PASI inicial** es de 11.4 (Rango intercuartílico RIC de 6.7 a 16.3), y la mediana del **PASI al final del tratamiento** es de 2 (RIC de 0.1 a 5.4)
No todos los pacientes tienen evaluación del PASI, de los 147 únicamente 100 pacientes tienen ambos datos (el 68 %) De esos 100 pacientes, de acuerdo con el PASI, 87 mejoran y 13 empeoran.
De acuerdo con la clasificación establecida **no responden** al tratamiento el 27 % (IC de 19.3 a 36.4), tienen una **respuesta moderada** el 18 % (IC de 11.7 a 26.7), y **buena respuesta** el 55 % (45.2 a 64.4)

Como se puede ver en las tablas de datos de este documento en algunas de las preguntas planteadas el número de pacientes disponibles para su verificación es muy bajo, por lo que la potencia estadística es escasa.

No se puede concluir que haya **relación entre la respuesta al tratamiento y tener o no antecedentes familiares**. Lo mismo ocurre con el **número de tratamientos previos** y con el **peso** (¿No habría sido más adecuado utilizar el índice de masa corporal?)

Sí se encuentra relación estadísticamente significativa ($p < 0.01$) entre el **PASI inicial y la respuesta**. Entre los no respondedores la mediana del PASI inicial es 6.1 frente a 12.9 y 12.3 en los de respuesta moderada y buena, respectivamente. También es estadísticamente significativa la relación entre la respuesta al tratamiento y la **BSA inicial**.

En la **evolución** hay 1 paciente con **artritis** (0.7 % IC de 0.12 a 3.8), 6 pacientes con **exacerbación inflamatoria** (4.1 % IC de 1.9 a 8.6), y 18 pacientes con **erupción papular transitoria** (12.2 % IC de 7.9 a 18.5).

Aunque el número de pacientes es escaso, se encuentra relación estadísticamente significativa entre la **respuesta al tratamiento y la exacerbación inflamatoria** (Prueba de Mann-Whitney $p < 0.05$); los pacientes con EIG si se comparan con los que no la presentan tienen una probabilidad del 0.79 de tener una respuesta al tratamiento inferior. De los 4 pacientes con EIG, 3 no responden al tratamiento.

No se encuentra relación estadísticamente significativa entre la **respuesta y la EPT**.

La **actitud adoptada al finalizar el tratamiento** es de esperar en el 38.6 % de los casos (IC de 31.1 a 46.7), superposición “overlap” en un 30.3 % de los casos (IC de 23.5 a 38.3) y cambio de tratamiento en el 31 % (IC de 24.1 a 39).

Se encuentra relación estadísticamente significativa entre el **PASI inicial y la actitud adoptada al finalizar el tratamiento**, ya que la mediana del PASI inicial es de 7.2 cuando se decide cambiar frente a 13 y 13.1 en esperar y superposición, respectivamente.

No se encuentra relación estadísticamente significativa entre la **actitud adoptada y la BSA inicial**.

No se encuentra relación estadísticamente significativa entre la **respuesta al tratamiento y la actitud adoptada**. Lo mismo ocurre con **EIG y EPT**.

El 31 % de los pacientes presentan **rebote** (IC de 24 a 39).

No se encuentra relación estadísticamente significativa entre el **rebote** y los **antecedentes familiares**, ni tampoco con el **número de tratamientos**, ni con **EIG o EPT**, ni con la **respuesta al tratamiento**, ni con el **PASI al final del tratamiento**, ni con la **actitud adoptada**, ni con los **tratamientos previos**.

Tienen **recaída** el 45.3 % de los pacientes (IC de 37.2 a 56.3)

No se encuentra relación estadísticamente significativa entre la recaída y los **antecedentes familiares**, tampoco con el **nº de tratamientos**, ni con la **respuesta al tratamiento**, tampoco con **EIG o EPT**, ni con el **PASI al final del tratamiento**, ni con la **actitud adoptada**, ni con los **tratamientos previos**.

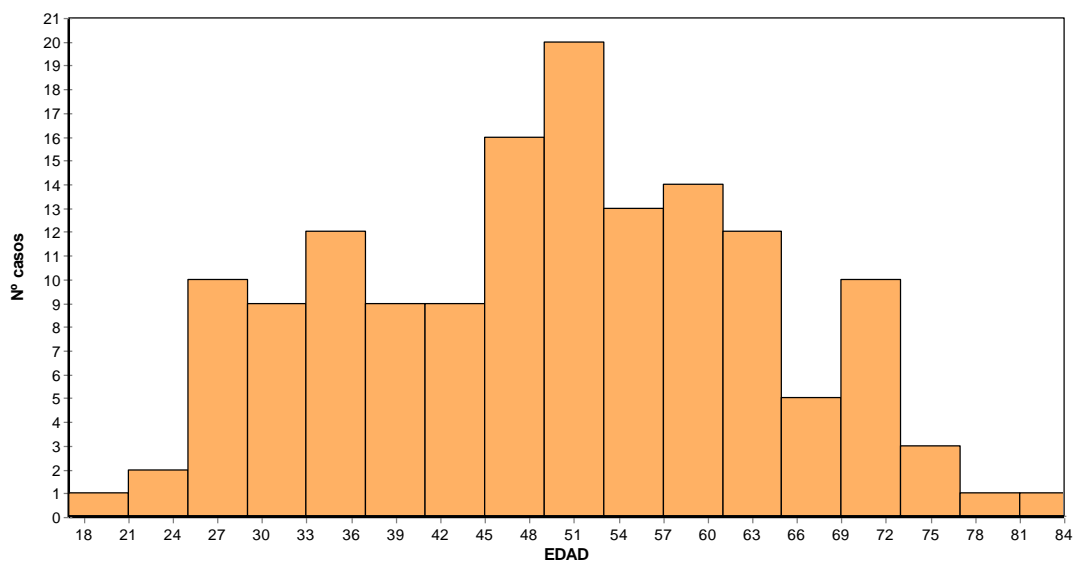
De los 44 pacientes en “**overlap**” 38 pacientes (el 86.4 % , IC 73.3 a 93.6), está con fármacos clásicos; 2 pacientes (3.2 % IC de 1.3 a 15.1) está con fototerapia; y 4 con biológico (9.1 % IC de 3.6 a 21.1).

De los 45 pacientes para los que la actitud es **cambio de tratamiento**, en 15 (34.1 % IC de 21.9 a 48.9) se opta por fármaco clásico; en 1 paciente (2.3 % IC de 0.4 a 11.1) se utiliza fototerapia; y en 28 (63.6 % IC de 48.9 a 76.2) se utiliza biológicos.

2. Estadística descriptiva

Nº total de pacientes incluidos en el estudio = 147

	Media	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per.25	Per.75
EDAD	49,0	14,0	147	17,0	83,0	46,7	51,2	28,6	50,0	38,0	58,0



	Media	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per.25	Per.75
PESO	76,5	14,0	139	46,0	118,0	74,1	78,8	18,3	78,0	65,7	85,0

VARIANTE PSORIASIS

Psoriasis	Frec.abs.	%	Err.est.	LI 95%	LS 95%
plaques	135	91,84	2,27	86,27	95,27
palmoplantar	6	4,08	1,64	1,88	8,62
gotes	2	1,36	0,96	0,37	4,82
plaques + PP	3	2,04	1,17	0,70	5,83
plaques + invertida	1	0,68	0,68	0,12	3,75
Total	147				

Antecedentes familiares	Frec.abs.	%	Err.est.	LI 95%	LS 95%
NO	87	62,14	4,11	53,89	69,75
SI	53	37,86	4,11	30,25	46,11
Total	140				
Ausencias	7				

ARTRITIS	Frec.abs.	%	Err.est.	LI 95%	LS 95%
NO	144	98,63	0,97	95,14	99,62
SI	2	1,37	0,97	0,38	4,86
Total	146				
Ausencias	1				

INGRESOS	Frec.abs.	%	Err.est.	LI 95%	LS 95%
NO	138	93,88	1,98	88,77	96,75
SI	9	6,12	1,98	3,25	11,23
Total	147				

3. Tratamiento previo

Tratamiento previo	Frec.abs.	%	Err.est.	LI 95%	LS 95%
NO	12	8,16	2,27	4,73	13,73
SI	135	91,84	2,27	86,27	95,27
Total	147				

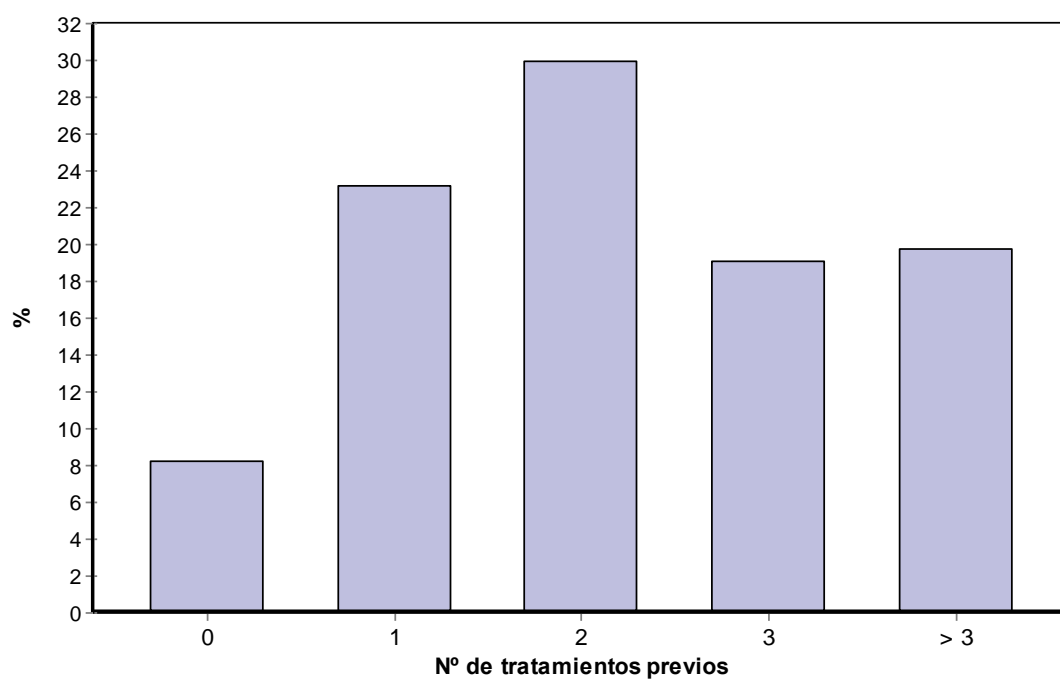
Tratamiento previo*	Frec.	Total	%	Err.est.	LI 95%	LS 95%
F. Clásico	126	147	85,71	2,90	79,15	90,46
Fototerapia	54	147	36,73	3,99	29,37	44,77
Biológico	10	147	6,80	2,08	3,74	12,07

- Un mismo paciente puede tener varios tratamientos previos

N° de tratamientos	N° Pac.	%
0	12	8,16
1	34	23,13
2	44	29,93
3	28	19,05
4	19	12,93
5	9	6,12
6	1	0,68

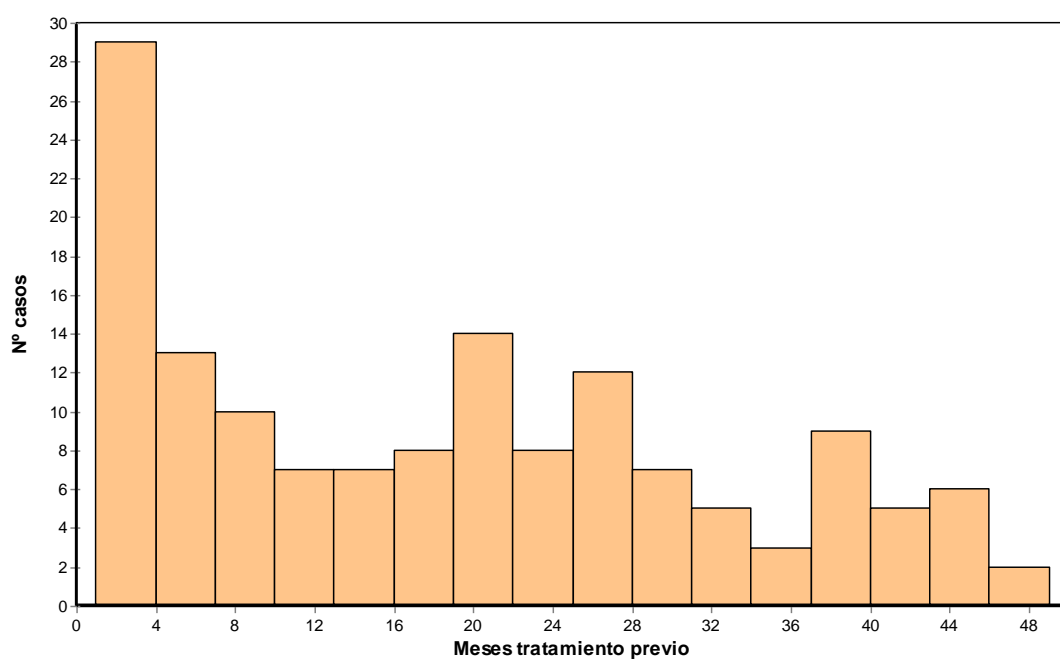
N° Tratamientos	Frec.abs.	%	Err.est.	LI 95%	LS 95%
0	12	8,16	2,27	4,73	13,73
1	34	23,13	3,49	17,05	30,58
2	44	29,93	3,79	23,12	37,77
3	28	19,05	3,25	13,52	26,15
> 3	29	19,73	3,29	14,10	26,90
Total	147				

	Media	s	N	Min.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per.25	Per.75
N° TTOS	2,3	1,4	147	0,0	6,0	2,0	2,5	60,3	2,0	1,0	3,0



TIEMPO DE TRATAMIENTO

	Media	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per. 25	Per. 75
TTO MESES	18,4	13,6	145	1,0	46,0	16,2	20,6	73,8	18,0	5,0	28,0



4. Respuesta terapéutica

¿Cómo se define o evalúa la respuesta al tratamiento en función de las variables recogidas

Mediante la mejoría del PASI en el momento de la suspensión de efalizumab respecto al PASI basal (antes de iniciar el tratamiento).

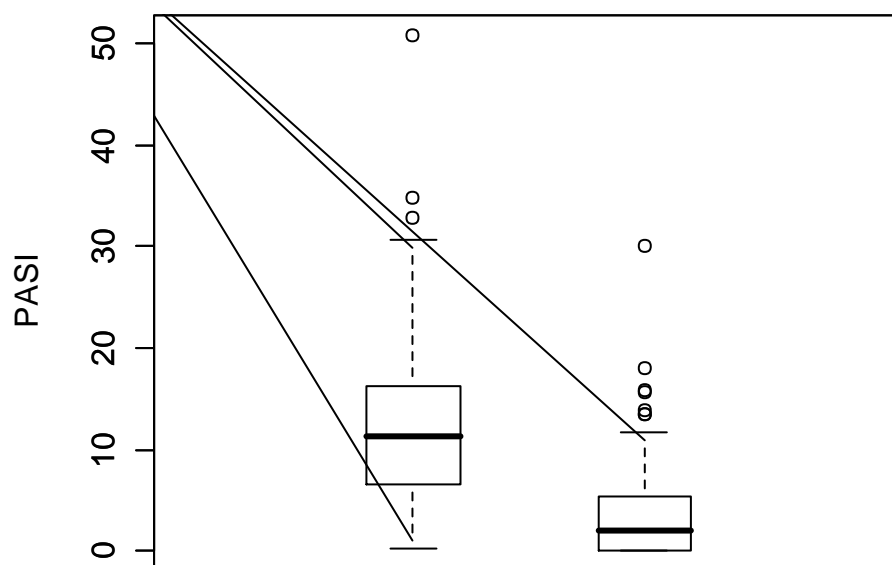
La fórmula sería la siguiente: $1 - (\text{PASI suspensión} / \text{PASI inicio}) \times 100$.

Si es >75% --> Buen respondedor

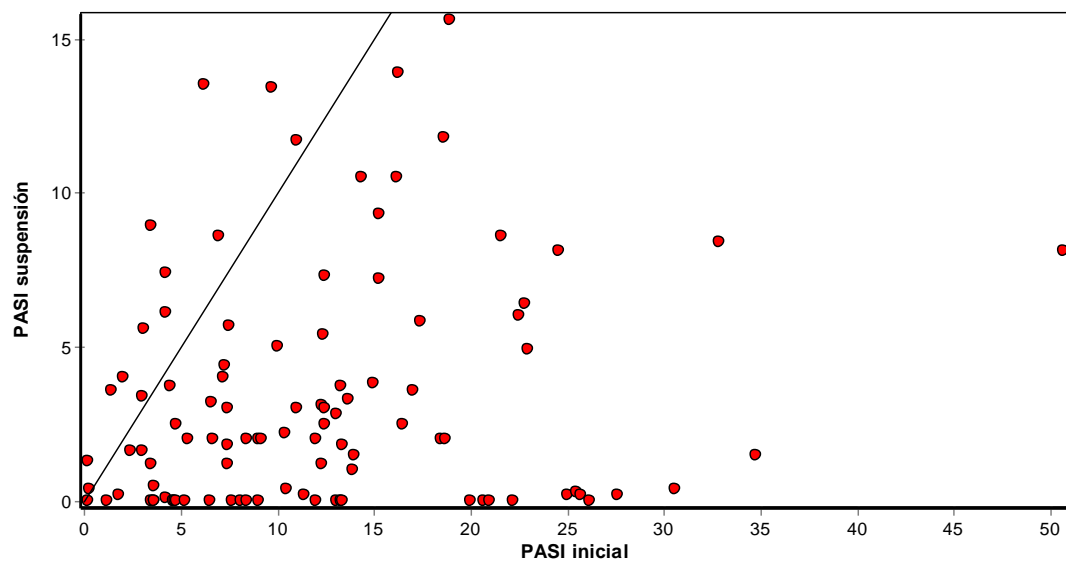
Si es entre el 50 y el 75% --> Respondedor moderado

Si es <50% --> No respondedor

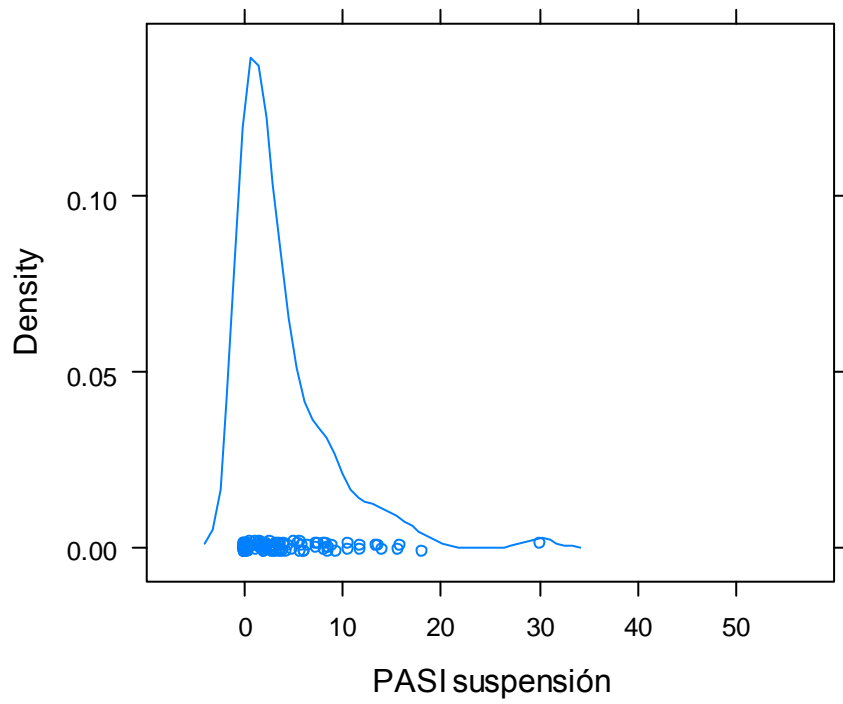
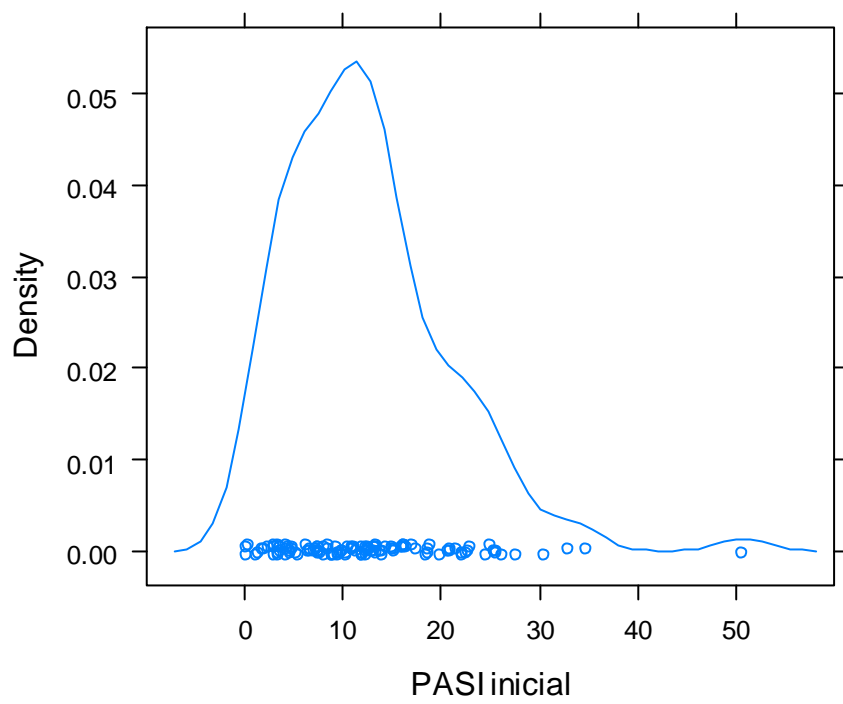
	Media	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per.25	Per.75
PASI inicio	12,38	8,25	119	0,20	50,70	10,88	13,88	66,66	11,40	6,65	16,25
PASI susp.	3,71	4,79	113	0,00	30,00	2,81	4,60	129,33	2,00	0,10	5,40
Respuesta	53,34	82,76	100	-550,00	100,00	36,91	69,76	155,17	78,02	46,11	99,21
PASi-PASIs	8,79	8,90	100	-7,30	42,60	7,02	10,55	101,22	7,00	3,18	12,93



PASI inicial vs. suspensión



Se indica línea de 45°, por encima de esa línea empeoran, por debajo mejoran

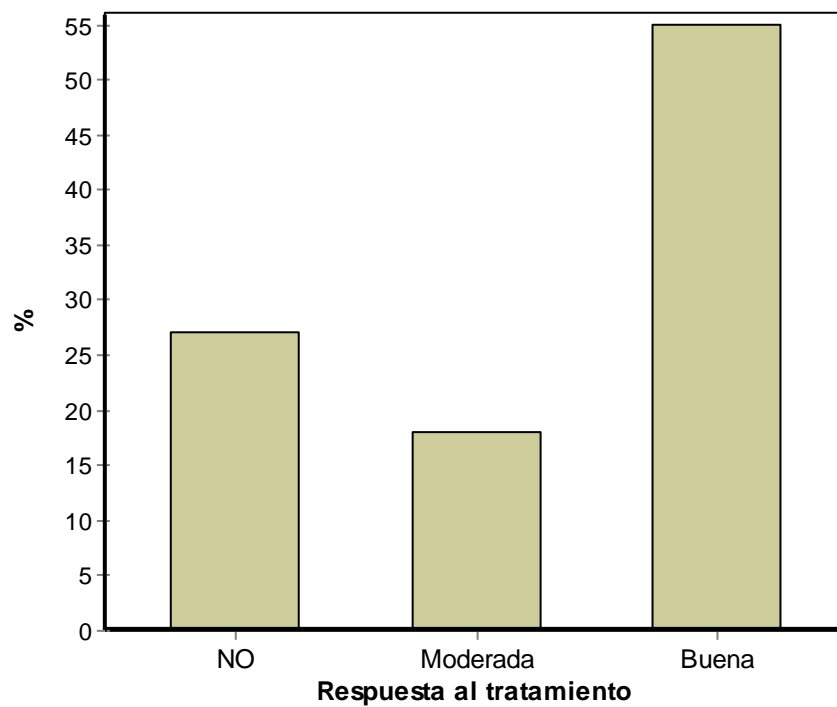


Wilcoxon para muestras pareadas

PASI inicial - PASI susp.	Resultado
Suma de rangos +	4818,00
Suma de rangos -	232,00
N° parejas diferentes	100
N° de parejas iguales	0
N° total observaciones	100
N° diferencias +	87
N° diferencias -	13
Media	2525
Desv. típica	290,84
Z	7,884
P	0,0000
Nivel sig.	p < 0.001
N° ausencias PASI 2	34
N° ausencias PASI 1	28

PASI1-PASI2	Frecuencia	%	Err.est. %	LI 95%	LS 95%
Mejoran	87	87,00	3,38	79,02	92,24
Emperoran	13	13,00	3,38	7,76	20,98
Total	100				

RESPUESTA	Frec. abs.	%	Err. est.	LI 95%	LS 95%
NO	27	27,00	4,46	19,27	36,43
Moderada	18	18,00	3,86	11,70	26,67
Buena	55	55,00	5,00	45,24	64,39
Total	100				
Ausencias	47				



5. Respuesta al tratamiento vs. Antecedentes familiares

RESPUESTA	Media	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per.25	Per.75
A.FAMILIAR=NO	43,03	101,90	57	-550,00	100,00	15,99	70,07	236,81	75,91	39,73	100,00
A.FAMILIAR=SI	66,46	45,41	40	-100,00	100,00	51,94	80,99	68,33	78,66	60,00	98,92

Prueba de Mann-Whitney	A.FAMILIAR=NO	A.FAMILIAR=SI
Suma rangos	2709,5	2043,5
U	1223,5	1056,5
Tamaño	57	40
% Comp.inf.	53,7	46,3

RESPUESTA	Resultado
Media	1140
Desv.Típ.	135,7
P	0,5382
Nivel signif.	NO

Frec.observadas	A.FAMILIAR NO	A.FAMILIAR SI	Total
NO	18	8	26
Moderada	9	9	18
Buena	30	23	53
Total	57	40	97

	Resultado
Chi ²	1,848
g.l.	2
P	0,3969
Nivel signif.	NO
Tamaño	97
V.asoc.Cramér	0,138
Nº ausencias	50

% Total columnas	A.FAMILIAR NO	A.FAMILIAR SI	Total
NO	31,6	20,0	26,8
Moderada	15,8	22,5	18,6
Buena	52,6	57,5	54,6
Total	100,0	100,0	100,0

6. Respuesta al tratamiento vs. Número de tratamientos

Frec. observadas	0	1	2	3	4	5	6	Total
NO	3	7	5	3	4	5	0	27
Moderada	0	6	7	2	2	1	0	18
Buena	3	12	16	12	8	3	1	55
Total	6	25	28	17	14	9	1	100

% Total columnas	0	1	2	3	4	5	6	Total
NO	50,0	28,0	17,9	17,6	28,6	55,6	0,0	27,0
Moderada	0,0	24,0	25,0	11,8	14,3	11,1	0,0	18,0
Buena	50,0	48,0	57,1	70,6	57,1	33,3	100,0	55,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	11,010
g.l.	12
p	0,5281
Nivel signif.	NO
Tamaño	100
V.asoc.Cramér	0,235
Nº ausencias	47

Kruskal-Wallis	Resultado
H	0,522
Nº grupos	3
Nº total observaciones	100
p	0,7703
Nivel sig.	NO
Ausencias NTTOS	0
Ausencias RESPUESTAC	47

Coefficiente de correlación de Spearman = 0.0191

Tau Kendall = 0.0173

RESPUESTA

N° Ttos.	Media	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Media na	Per. 25	Per. 75	Suma x
0	66,06	248,65	6	550,00	98,82	327,05	194,93	376,36	22,59	70,01	88,52	396,38
1	64,97	39,15	25	33,33	100,00	48,82	81,13	60,25	72,73	47,92	99,22	1624,35
2	63,55	52,62	28	117,74	100,00	43,14	83,96	82,79	77,09	64,86	99,22	1779,42
3	77,01	36,91	17	45,23	100,00	58,03	95,98	47,92	88,89	74,67	100,00	1309,13
> 3	42,39	75,60	24	157,14	100,00	10,47	74,31	178,36	75,23	31,77	89,29	1017,28

Kruskal-Wallis	Resultado
H	5,04
N° grupos	5
N° total observaciones	100
p	0,2832
Nivel sig.	NO
Ausencias RESPUESTA	47
Ausencias NTTOSC	0

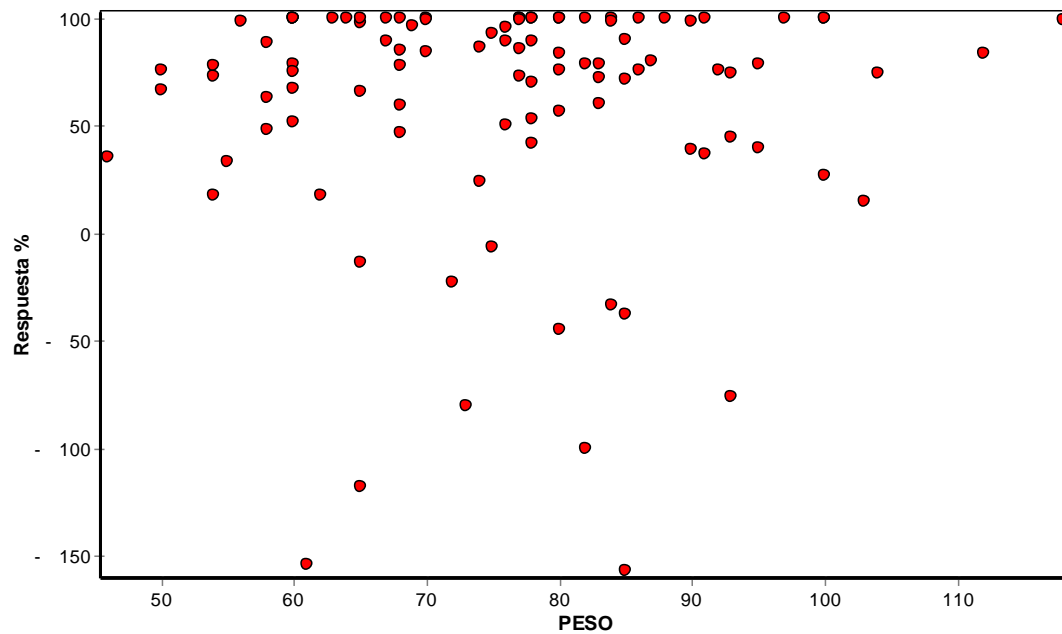
RESPUESTA vs. N° TRATAMIENTOS

Frec. observadas	0	1	2	3	> 3	Total
NO	3	7	5	3	9	27
Moderada	0	6	7	2	3	18
Buena	3	12	16	12	12	55
Total	6	25	28	17	24	100

% Total columnas	0	1	2	3	> 3	Total
NO	50,0	28,0	17,9	17,6	37,5	27,0
Moderada	0,0	24,0	25,0	11,8	12,5	18,0
Buena	50,0	48,0	57,1	70,6	50,0	55,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi²	7,829
g.l.	8
p	0,4504
Nivel signif.	NO
Tamaño	100
V.asoc.Cramér	0,198
N° ausencias	47

7. Respuesta terapéutica vs. Peso



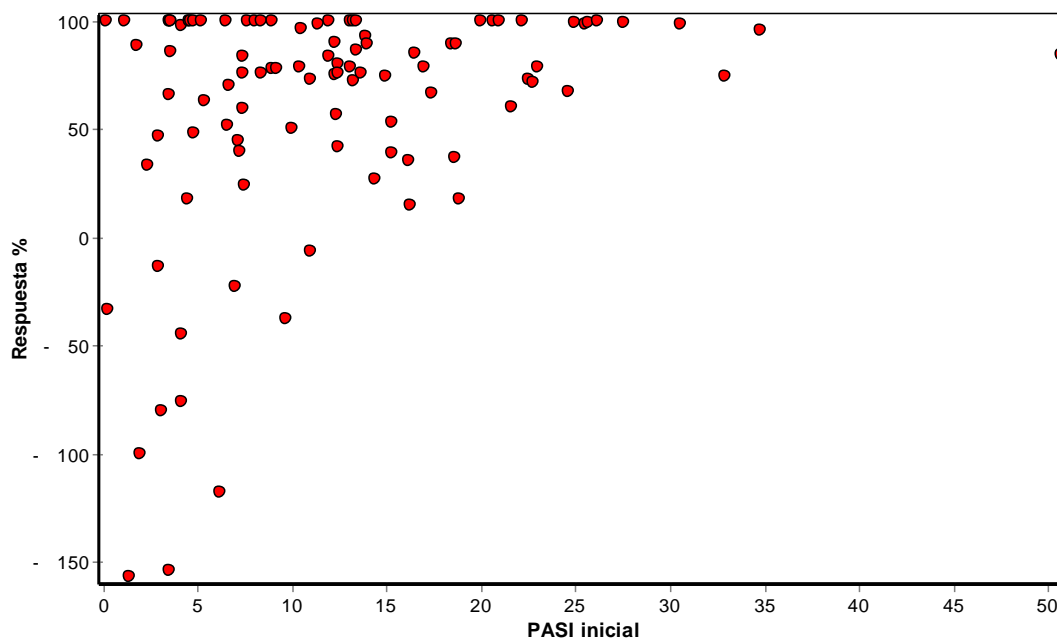
Análisis de la varianza 1 factor PESO - RESPUESTA

	NO	Moderada	Buena
Media	76,48	72,89	77,04
Desv. Típ.	15,00	14,43	13,93
Tamaño	27	18	55
Err. est. m	2,89	3,40	1,88
Mínimo	46,00	50,00	50,00
Máximo	103,00	104,00	118,00
Rango	57,00	54,00	68,00
CV %	19,61	19,80	18,09
LI m 95%	70,55	65,71	73,27
LS m 95%	82,41	80,06	80,80

Fuente var.	Suma cuadrados	gl	Varianza	F	p	Nivel signif.
Factor	237,59	2	118,80	0,58	0,5620	NO
Residual	19876,45	97	204,91			
Total	20114,04	99	203,17			

Coefficiente de correlación Spearman = 0.0289
Tau Kendall = 0.0214

8. Respuesta vs. PASI inicial



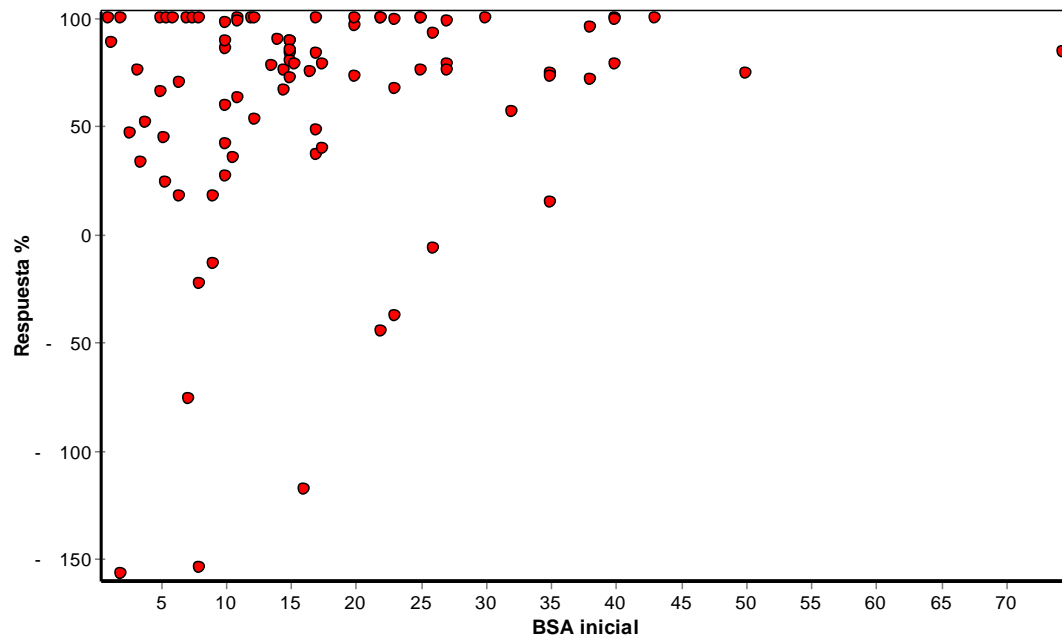
PASI inicial

Respuesta	Media	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per. 25	Per. 75
NO	7,6	5,8	27	0,2	18,9	5,3	9,9	76,4	6,2	3,1	11,8
Moderada	14,5	7,9	18	3,5	32,9	10,6	18,4	54,4	12,9	8,1	20,6
Buena	13,6	9,5	55	0,2	50,7	11,0	16,2	70,0	12,3	7,4	18,6

Kruskal-Wallis	Resultado
H	11,98
Nº grupos	3
Nº total observaciones	100
P	0,0025
Nivel sig.	p < 0.01
Ausencias PASI 1	28
Ausencias RESPUESTA	47

Coeficiente de correlación Spearman = 0.2192
Tau Kendall = 0.1662

9. Respuesta vs. BSA inicial



BSA Inicial

Respuesta	Media	s	N	Min.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per.25	Per.75
NO	11,8	8,6	23	1,0	35,0	8,1	15,5	72,8	9,0	6,0	17,0
Moderada	20,5	13,7	16	3,9	50,0	13,2	27,8	66,8	15,8	10,8	32,8
Buena	18,8	13,5	48	1,0	74,4	14,8	22,7	72,1	15,0	10,0	25,0

Kruskal-Wallis	Resultado
H	6,365
Nº grupos	3
Nº total observaciones	87
p	0,0415
Nivel sig.	p < 0.05
Ausencias BSA1	53
Ausencias RESPUESTAC	47

Coeficiente de correlación de Spearman = 0.1721
 Tau de Kendall = 0.1233

10. Evolución previa a suspensión

	Frec.	Total	%	Err.est.	LI 95%	LS 95%
ARTRITIS	1	147	0,68	0,68	0,12	3,75
EIG	6	147	4,08	1,64	1,88	8,62
EPT	18	147	12,24	2,71	7,89	18,53

EIG = Exacerbación inflamatoria

EPT = Erupción papular transitoria

11. Respuesta vs. Evolución previa a suspensión

Respuesta	Media	s	N	Min.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per.25	Per.75
ARTRITIS=NO	52,94	83,09	99	-550,00	100,00	36,37	69,51	156,95	77,78	45,56	99,21
ARTRITIS=SI	92,81		1	92,81	92,81						
EIG=NO	56,48	81,31	96	-550,00	100,00	40,00	72,95	143,97	78,44	49,48	99,24
EIG=SI	-21,95	94,00	4	-117,74	86,57	-171,48	127,58	-428,15	-28,32		
EPT=NO	51,54	86,38	87	-550,00	100,00	33,13	69,95	167,60	78,26	42,09	98,76
EPT=SI	65,38	53,45	13	-100,00	100,00	33,08	97,68	81,75	74,80	60,19	100,00

12. Respuesta vs. Exacerbación inflamatoria

Frec.observadas	EIG NO	EIG SI	Total
NO	24	3	27
Moderada	18	0	18
Buena	54	1	55
Total	96	4	100

% Total columnas	EIG NO	EIG SI	Total
NO	25,0	75,0	27,0
Moderada	18,8	0,0	18,0
Buena	56,3	25,0	55,0
Total	100,0	100,0	100,0

Prueba de Mann-Whitney	EIG=NO	EIG=SI
Suma rangos	4961,0	89,0
U	79,0	305,0
Tamaño	96	4
% Comp.inf.	20,6	79,4

	Resultado
Chi ²	4,987
g.l.	2
p	0,0826
Nivel signif.	casi (p < 0.1)
Tamaño	100
V.asoc.Cramér	0,223
N° ausencias	47

RESPUESTA	Resultado
Media	192
Desv.Típ.	56,5
p	0,0455
Nivel signif.	p < 0.05

13. Respuesta vs. Erupción papular transitoria

Frec.observadas	EPT NO	EPT SI	Total
NO	25	2	27
Moderada	13	5	18
Buena	49	6	55
Total	87	13	100

% Total columnas	EPT NO	EPT SI	Total
NO	28,7	15,4	27,0
Moderada	14,9	38,5	18,0
Buena	56,3	46,2	55,0
Total	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	4,435
g.l.	2
p	0,1089
Nivel signif.	NO
Tamaño	100
V.asoc.Cramér	0,211
Nº ausencias	47

Prueba de Mann-Whitney	EPT1=NO	EPT1=SI
Suma rangos	4350,0	700,0
U	609,0	522,0
Tamaño	87	13
% Comp.inf.	53,8	46,2

RESPUESTA	Resultado
Media	565,5
Desv.Típ.	97,0
p	0,6537
Nivel signif.	NO

14. Actitud adoptada al finalizar el tratamiento

ACTITUD	Frec.abs.	%	Err.est.	LI 95%	LS 95%
ESPERAR	56	38,62	4,06	31,09	46,74
OVERLAP	44	30,34	3,83	23,45	38,26
CAMBIO	45	31,03	3,86	24,08	38,97
Total	145				
Ausencias	2				

15. Actitud adoptada al finalizar el tratamiento vs. PASI inicial

PASI inicial

ACTITUD	Media	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per.25	Per.75
ESPERAR	14,48	8,20	49	0,20	34,80	12,12	16,83	56,63	13,00	8,40	21,00
OVERLAP	13,29	6,76	33	0,30	30,60	10,89	15,68	50,86	13,10	10,00	16,50
CAMBIO	8,80	8,56	37	0,20	50,70	5,95	11,65	97,22	7,20	3,60	11,00

Anova

Fuente var.	Suma cuadrados	gl	Varianza	F	p	Nivel signif.
Factor	716,99	2	358,50	5,68	0,0044	p < 0.01
Residual	7323,50	116	63,13			
Total	8040,49	118	68,14			
Variable	PASI1					
Factor	ACTITUD					

Newman-Keuls	Diferencia	R	q	Nivel sig.
ESPERAR - OVERLAP	1,19	2	0,94	NO
ESPERAR - CAMBIO	5,678	3	4,64	p < 0.01
OVERLAP - CAMBIO	4,488	2	3,336	p < 0.05

Kruskal-Wallis	Resultado
H	17,02
Nº grupos	3
Nº total observaciones	119
P	0,0002
Nivel sig.	p < 0.001
Ausencias PASI1	28
Ausencias ACTITUD	2

16. Actitud adoptada al finalizar el tratamiento vs. BSA inicial

BSA Inicial

Actitud	Media	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per. 25	Per. 75
ESPERAR	17,81	12,93	34	1,00	50,00	13,30	22,32	72,61	14,25	8,25	23,00
OVERLAP	20,65	13,38	22	3,30	54,00	14,71	26,58	64,80	15,15	11,25	25,75
CAMBIO	15,82	14,37	38	1,00	74,40	11,10	20,55	90,80	10,50	7,13	22,75

Anova

Fuente var.	Suma cuadrados	gl	Varianza	F	p	Nivel signif.
Factor	324,97	2	162,48	0,87	0,4207	NO
Residual	16914,43	91	185,87			
Total	17239,40	93	185,37			
Variable	BSA1					
Factor	ACTITUD					

Kruskal-Wallis	Resultado
H	2,904
Nº grupos	3
Nº total observaciones	94
P	0,2341
Nivel sig.	NO
Ausencias BSA1	53
Ausencias ACTITUD	2

17. Actitud adoptada al finalizar el tratamiento vs. Respuesta

RESPUESTA

Actitud	Mediana	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per. 25	Per. 75
ESPERAR	59,81	106,31	37	-550,00	100,00	24,35	95,26	177,77	83,78	66,67	100,00
OVERLAP	61,53	52,37	28	-80,64	100,00	41,22	81,84	85,12	81,08	47,90	96,82
CAMBIO	39,95	74,26	35	-157,14	100,00	14,44	65,46	185,89	65,71	33,40	91,87

Kruskal-Wallis	Resultado
H	2,962
Nº grupos	3
Nº total observaciones	100
p	0,2274
Nivel sig.	NO
Ausencias RESPUESTA	47
Ausencias ACTITUD	2

Frec. observadas	NO	Moderada	Buena	Total
ESPERAR	7	9	21	37
OVERLAP	7	3	18	28
CAMBIO	13	6	16	35
Total	27	18	55	100

% Total filas	NO	Moderada	Buena	Total
ESPERAR	18,9	24,3	56,8	100,0
OVERLAP	25,0	10,7	64,3	100,0
CAMBIO	37,1	17,1	45,7	100,0
Total	27,0	18,0	55,0	100,0

% Total columnas	NO	Moderada	Buena	Total
ESPERAR	25,9	50,0	38,2	37,0
OVERLAP	25,9	16,7	32,7	28,0
CAMBIO	48,1	33,3	29,1	35,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi²	4,941
g.l.	4
p	0,2934
Nivel signif.	NO
Tamaño	100
V.asoc.Cramér	0,157
Nº ausencias	47

18. Actitud adoptada al finalizar el tratamiento vs. Exacerbación inflamatoria generalizada

Frec.observadas	EIG NO	EIG SI	Total
ESPERAR	54	2	56
OVERLAP	41	3	44
CAMBIO	44	1	45
Total	139	6	145

% Total columnas	EIG NO	EIG SI	Total
ESPERAR	38,8	33,3	38,6
OVERLAP	29,5	50,0	30,3
CAMBIO	31,7	16,7	31,0
Total	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	1,258
g.l.	2
P	0,5330
Nivel signif.	NO
Tamaño	145
V.asoc.Cramér	0,093
Nº ausencias	2

19. Actitud adoptada al finalizar el tratamiento vs. Erupción papular transitoria

Frec.observadas	EPT NO	EPT SI	Total
ESPERAR	51	5	56
OVERLAP	35	9	44
CAMBIO	41	4	45
Total	127	18	145

% Total columnas	EPT1 NO	EPT1 SI	Total
ESPERAR	40,2	27,8	38,6
OVERLAP	27,6	50,0	30,3
CAMBIO	32,3	22,2	31,0
Total	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	3,756
g.l.	2
P	0,1529
Nivel signif.	NO
Tamaño	145
V.asoc.Cramér	0,161
Nº ausencias	2

Frec.observadas	Ninguna	EIG	EPT	Ambas	Total
ESPERAR	49	2	5	0	56
OVERLAP	33	2	8	1	44
CAMBIO	40	1	4	0	45
Total	122	5	17	1	145

% Total columnas	Ninguna	EIG	EPT	Ambas	Total
ESPERAR	40,2	40,0	29,4	0,0	38,6
OVERLAP	27,0	40,0	47,1	100,0	30,3
CAMBIO	32,8	20,0	23,5	0,0	31,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	5,527
g.l.	6
P	0,4782
Nivel signif.	NO
Tamaño	145
V.asoc.Cramér	0,138
Nº ausencias	2

20. Rebote

REBOTE	Frec.abs.	%	Err.est.	LI 95%	LS 95%
NO	98	69,01	3,89	60,99	76,04

SI	44	30,99	3,89	23,96	39,01
Total	142				
Ausencias	5				

21. Rebote vs. Antecedentes familiares

Frec.observadas	A FAMILIAR NO	A FAMILIAR SI	Total
REBOTE NO	61	35	96
REBOTE SI	23	18	41
Total	84	53	137

% Total columnas	A FAMILIAR NO	A FAMILIAR SI	Total
REBOTE NO	72,6	66,0	70,1
REBOTE SI	27,4	34,0	29,9
Total	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	0,394
g.l.	1
P	0,5302
Nivel signif.	NO
Tamaño	137
V.asoc.Cramér	0,070
Chi ² sin corregir	0,671
P	0,4126
Nº ausencias	10

22. Rebote vs. Antecedentes familiares

Prueba de Mann-Whitney	REBOTE=NO	REBOTE=SI
Suma rangos	6949,5	3203,5
U	2213,5	2098,5
Tamaño	98	44
% Comp.inf.	51,3	48,7

NºTTOS	Resultado
Media	2156
Desv.Típ.	221,0
P	0,7948
Nivel signif.	NO

23. Rebote vs. Nº de tratamientos

Frec.observadas	0	1	2	3	> 3	Total
REBOTE NO	8	23	28	20	19	98
REBOTE SI	3	9	15	7	10	44
Total	11	32	43	27	29	142

% Total columnas	0	1	2	3	> 3	Total
REBOTE NO	72,7	71,9	65,1	74,1	65,5	69,0
REBOTE SI	27,3	28,1	34,9	25,9	34,5	31,0
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Nº tratamientos	Resultado
Chi ²	0,988
g.l.	4
P	0,9116
Nivel signif.	NO
Tamaño	142
V.asoc.Cramér	0,083
Nº ausencias	5

24. Rebote vs. Respuesta

RESPUESTA

REBOT E	Medi a	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Median a	Per.2 5	Per.7 5
NO	48,7 4	91,7 1	7 5	- 550,0 0	100,0 0	27,6 4	69,8 4	188,1 5	76,19	43,02	98,53
SI	69,1 8	46,8 2	2 3	- 100,0 0	100,0 0	48,9 3	89,4 3	67,67	78,85	66,18	100,0 0

Prueba de Mann-Whitney	REBOTE=NO	REBOTE=SI
Suma rangos	3584,0	1267,0
U	991,0	734,0
Tamaño	75	23
% Comp.inf.	57,4	42,6

RESPUESTA	Resultado
Media	862,5
Desv.Típ.	118,5
p	0,2783
Nivel signif.	NO

Frec.observadas	NO	Moderada	Buena	Total
REBOTE NO	21	13	41	75
REBOTE SI	4	5	14	23
Total	25	18	55	98

	Resultado
Chi ²	1,083
g.l.	2
p	0,5818
Nivel signif.	NO
Tamaño	98
V.asoc.Cramér	0,105
Nº ausencias	49

% Total columnas	NO	Moderada	Buena	Total
REBOTE NO	84,0	72,2	74,5	76,5
REBOTE SI	16,0	27,8	25,5	23,5
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

25. Rebote vs. Exacerbación inflamatoria generalizada

Frec.observadas	EIG NO	EIG SI	Total
REBOTE NO	94	4	98
REBOTE SI	42	2	44
Total	136	6	142

	Resultado
Chi ²	0,105
g.l.	1
p	0,7459
Nivel signif.	NO
Tamaño	142
V.asoc.Cramér	0,011
Chi ² sin corregir	0,016
p	0,8989
Nº ausencias	5

% Total columnas	EIG NO	EIG SI	Total
REBOTE NO	69,1	66,7	69,0
REBOTE SI	30,9	33,3	31,0
Total	100,0	100,0	100,0

26. Rebote vs. Erupción popular transitoria

Frec.observadas	EPT NO	EPT SI	Total
REBOTE NO	89	9	98
REBOTE SI	35	9	44
Total	124	18	142

% Total columnas	EPT NO	EPT SI	Total
REBOTE NO	71,8	50,0	69,0
REBOTE SI	28,2	50,0	31,0
Total	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	2,541
g.l.	1
p	0,1109
Nivel signif.	NO
Tamaño	142
V.asoc.Cramér	0,157
Chi ² sin corregir	3,485
p	0,0619
Nº ausencias	5

Frec.observadas	EIG ó EPT NO	EIG ó EPT SI	Total
REBOTE NO	85	13	98
REBOTE SI	34	10	44
Total	119	23	142

% Total columnas	EIG ó EPT NO	EIG ó EPT SI	Total
REBOTE NO	71,4	56,5	69,0
REBOTE SI	28,6	43,5	31,0
Total	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	1,366
g.l.	1
P	0,2424
Nivel signif.	NO
Tamaño	142
V.asoc.Cramér	0,119
Chi ² sin corregir	2,003
P	0,1570
Nº ausencias	5

27. Rebote vs. PASI al final del tratamiento

PASI al final del tratamiento

REBOTE	Media	s	N	Min.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per.25	Per.75
NO	3,48	4,67	81	0,00	30,00	2,45	4,51	133,97	2,00	0,20	5,00
SI	4,16	5,21	30	0,00	18,00	2,22	6,11	125,25	2,90	0,00	5,73

Prueba de Mann-Whitney	REBOTE=NO	REBOTE=SI
Suma rangos	4492,5	1723,5
U	1258,5	1171,5
Tamaño	81	30
% Comp.inf.	51,8	48,2

PASI 2	Resultado
Media	1215
Desv.Típ.	149,3
p	0,7708
Nivel signif.	NO

28. Rebote vs. Actitud adoptada

Frec.observadas	ESPERAR	OVERLAP	CAMBIO	Total
REBOTE NO	34	29	34	97
REBOTE SI	22	13	9	44
Total	56	42	43	141

% Total columnas	ESPERAR	OVERLAP	CAMBIO	Total
REBOTE NO	60,7	69,0	79,1	68,8
REBOTE SI	39,3	31,0	20,9	31,2
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	3,819
g.l.	2
p	0,1481
Nivel signif.	NO
Tamaño	141
V.asoc.Cramér	0,165
Nº ausencias	6

29. Rebote vs. tratamientos previos

Fármacos clásicos

Frec.observadas	F. Clásico NO	F. Clásico SI	Total
REBOTE NO	15	83	98
REBOTE SI	5	39	44
Total	20	122	142

% Total columnas	F. Clásico NO	F. Clásico SI	Total
REBOTE NO	75,0	68,0	69,0
REBOTE SI	25,0	32,0	31,0
Total	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	0,132
g.l.	1
p	0,7161
Nivel signif.	NO
Tamaño	142
V.asoc.Cramér	0,052
Chi ² sin corregir	0,390
p	0,5323
Nº ausencias	5

Fototerapia

Frec.observadas	Fototerapia NO	Fototerapia SI	Total
REBOTE NO	58	40	98
REBOTE SI	31	13	44
Total	89	53	142

% Total columnas	Fototerapia NO	Fototerapia SI	Total
REBOTE NO	65,2	75,5	69,0
REBOTE SI	34,8	24,5	31,0
Total	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	1,202
g.l.	1
p	0,2728
Nivel signif.	NO
Tamaño	142
V.asoc.Cramér	0,108
Chi ² sin corregir	1,649
p	0,1991
Nº ausencias	5

Fármacos Biológicos

Frec.observadas	Biológico NO	Biológico SI	Total
REBOTE NO	90	8	98

	Resultado
Chi ²	0,180

REBOTE SI	42	2	44
Total	132	10	142

% Total columnas	Biológico NO	Biológico SI	Total
REBOTE NO	68,2	80,0	69,0
REBOTE SI	31,8	20,0	31,0
Total	100,0	100,0	100,0

g.l.	1
p	0,6712
Nivel signif.	NO
Tamaño	142
V.asoc.Cramér	0,065
Chi² sin corregir	0,607
p	0,4359
Nº ausencias	5

Regresión logística REBOTE

Término	Coef.	Err.est.	chi²	p	Nivel signif.
Indepen.	-0,898	0,535	2,818	0,0932	casi(p < 0.1)
F. Clásico	0,339	0,556	0,371	0,5424	NO
Fototerapia	-0,472	0,393	1,444	0,2295	NO
Biológico	-0,484	0,822	0,348	0,5551	NO

	Resultado
Var. independiente	REBOTE
Ln.máx.ver. constante	-87,896
Ln.máx.ver. modelo	-86,647
Cociente de verosimilitud	2,498
g.l.	3
p	0,4756
Nivel signif.	NO
Desviación	173,29
g.l.	138
AIC	181,29
Nº de casos	142
Prop.Var.explicada	0,0171
R	0,131
REBOTE=0	98
REBOTE=1	44

Variable	Odds ratio	OR inf.95%	OR sup.95%
F. Clásico	1,40	0,47	4,17
Fototerapia	0,62	0,29	1,35
Biológico	0,62	0,12	3,08

30. Recaída

RECAIDA	Frec.abs.	%	Err.est.	LI 95%	LS 95%
NO	75	54,74	4,27	46,39	62,84
SI	62	45,26	4,27	37,16	53,61
Total	137				
Ausencias	10				

31. Recaída vs. Antecedentes familiares

Frec.observadas	A FAMILIAR NO	A FAMILIAR SI	Total
RECAIDA NO	48	24	72
RECAIDA SI	34	25	59
Total	82	49	131

% Total columnas	A FAMILIAR NO	A FAMILIAR SI	Total
RECAIDA NO	58,5	49,0	55,0
RECAIDA SI	41,5	51,0	45,0
Total	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	0,779
g.l.	1
p	0,3776
Nivel signif.	NO
Tamaño	131
V.asoc.Cramér	0,093
Chi ² sin corregir	1,132
P	0,2874
Nº ausencias	16

32. Recaída vs. Número de tratamientos

Frec.observadas	0	1	2	3	> 3	Total
RECAIDA NO	7	18	20	12	18	75
RECAIDA SI	5	13	20	14	10	62
Total	12	31	40	26	28	137

% Total columnas	0	1	2	3	> 3	Total
RECAIDA NO	58,3	58,1	50,0	46,2	64,3	54,7
RECAIDA SI	41,7	41,9	50,0	53,8	35,7	45,3
Total	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	2,367
g.l.	4
p	0,6686
Nivel signif.	NO
Tamaño	137
V.asoc.Cramér	0,131
Nº ausencias	10

Prueba de Mann-Whitney	RECAIDA=NO	RECAIDA=SI
Suma rangos	5196,5	4256,5
U	2303,5	2346,5
Tamaño	75	62
% Comp.inf.	49,5	50,5

Nº TTOS	Resultado
Media	2325
Desv.Típ.	225,8
p	0,9241
Nivel signif.	NO

33. Recaída vs. Respuesta

RESPUESTA

Recaída	Mediana	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per. 25	Per. 75
NO	52,77	61,24	48	-157,14	100,00	34,99	70,55	116,06	75,93	36,22	96,55
SI	52,40	104,09	47	-550,00	100,00	21,83	82,97	198,65	83,78	55,49	100,00

Prueba de Mann-Whitney	RECAIDA=NO	RECAIDA=SI
Suma rangos	2150,5	2409,5
U	1281,5	974,5
Tamaño	48	47
% Comp.inf.	56,8	43,2

RESPUESTA	Resultado
Media	1128
Desv.Típ.	133,5
p	0,2502
Nivel signif.	NO

Frec.observadas	NO	Moderada	Buena	Total
RECAIDA NO	15	8	25	48
RECAIDA SI	10	9	28	47
Total	25	17	53	95

	Resultado
Chi ²	1,218
g.l.	2
p	0,5438
Nivel signif.	NO
Tamaño	95
V.asoc.Cramér	0,113
Nº ausencias	52

% Total columnas	NO	Moderada	Buena	Total
RECAIDA NO	60,0	47,1	47,2	50,5
RECAIDA SI	40,0	52,9	52,8	49,5
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

34. Recaída vs. Exacerbación inflamatoria generalizada

Frec.observadas	EIG NO	EIG SI	Total
RECAIDA NO	71	4	75
RECAIDA SI	61	1	62
Total	132	5	137

% Total columnas	EIG NO	EIG SI	Total
RECAIDA NO	53,8	80,0	54,7
RECAIDA SI	46,2	20,0	45,3
Total	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	0,487
g.l.	1
p	0,4851
Nivel signif.	NO
Tamaño	137
V.asoc.Cramér	0,099
Chi ² sin corregir	1,336
p	0,2477
Nº ausencias	10

35. Recaída vs. Erupción papular transitoria

Frec.observadas	EPT NO	EPT SI	Total
RECAIDA NO	67	8	75
RECAIDA SI	55	7	62
Total	122	15	137

% Total columnas	EPT NO	EPT SI	Total
RECAIDA NO	54,9	53,3	54,7
RECAIDA SI	45,1	46,7	45,3
Total	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	0,025
g.l.	1
P	0,8741
Nivel signif.	NO
Tamaño	137
V.asoc.Cramér	0,010
Chi ² sin corregir	0,014
P	0,9074
Nº ausencias	10

Frec.observadas	EIG o EPT NO	EIG o EPT SI	Total
RECAIDA NO	63	12	75
RECAIDA SI	54	8	62
Total	117	20	137

% Total columnas	EIG o EPT NO	EIG o EPT SI	Total
RECAIDA NO	53,8	60,0	54,7
RECAIDA SI	46,2	40,0	45,3
Total	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	0,072
g.l.	1
P	0,7888
Nivel signif.	NO
Tamaño	137
V.asoc.Cramér	0,044
Chi ² sin corregir	0,261
P	0,6094
Nº ausencias	10

36. Recaída vs. PASI al final del tratamiento

PASI al final del tratamiento

Recaída	Media	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per.25	Per.75
NO	4,01	4,52	56	0,00	18,00	2,80	5,22	112,77	2,50	0,20	5,63
SI	3,12	4,96	51	0,00	30,00	1,73	4,52	158,91	1,60	0,00	3,55

Prueba de Mann-Whitney	RECAIDA=NO	RECAIDA=SI
Suma rangos	3253,5	2524,5
U	1198,5	1657,5
Tamaño	56	51
% Comp.inf.	42,0	58,0

PASI 2	Resultado
Media	1428
Desv.Típ.	159,0
P	0,1488
Nivel signif.	NO

37. Recaída vs. Actitud

Frec.observadas	ESPERAR	OVERLAP	CAMBIO	Total
RECAIDA NO	27	20	28	75
RECAIDA SI	29	18	14	61
Total	56	38	42	136

% Total columnas	ESPERAR	OVERLAP	CAMBIO	Total
RECAIDA NO	48,2	52,6	66,7	55,1
RECAIDA SI	51,8	47,4	33,3	44,9
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	3,439
g.l.	2
P	0,1792
Nivel signif.	NO
Tamaño	136
V.asoc.Cramér	0,159
Nº ausencias	11

38. Recaída vs. Tratamientos

Frec.observadas	F. clásicos NO	F. clásicos SI	Total
RECAIDA NO	12	63	75
RECAIDA SI	9	53	62
Total	21	116	137

% Total columnas	F. clásicos NO	F. clásicos SI	Total
RECAIDA NO	57,1	54,3	54,7
RECAIDA SI	42,9	45,7	45,3
Total	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	3,02E-6
g.l.	1
P	0,9986
Nivel signif.	NO
Tamaño	137
V.asoc.Cramér	0,021
Chi ² sin corregir	0,058
P	0,8104
Nº ausencias	10

Frec.observadas	Fototerapia NO	Fototerapia SI	Total
RECAIDA NO	44	31	75
RECAIDA SI	42	20	62
Total	86	51	137

% Total columnas	Fototerapia NO	Fototerapia SI	Total
RECAIDA NO	51,2	60,8	54,7
RECAIDA SI	48,8	39,2	45,3
Total	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	0,839
g.l.	1
P	0,3596
Nivel signif.	NO
Tamaño	137
V.asoc.Cramér	0,093
Chi ² sin corregir	1,196
P	0,2741
Nº ausencias	10

Frec.observadas	Biológico NO	Biológico SI	Total
RECAIDA NO	71	4	75
RECAIDA SI	56	6	62
Total	127	10	137

% Total columnas	Biológico NO	Biológico SI	Total
RECAIDA NO	55,9	40,0	54,7
RECAIDA SI	44,1	60,0	45,3
Total	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	0,413
g.l.	1
p	0,5202
Nivel signif.	NO
Tamaño	137
V.asoc.Cramér	0,083
Chi ² sin corregir	0,947
P	0,3306
Nº ausencias	10

Regresión logística RECAIDA

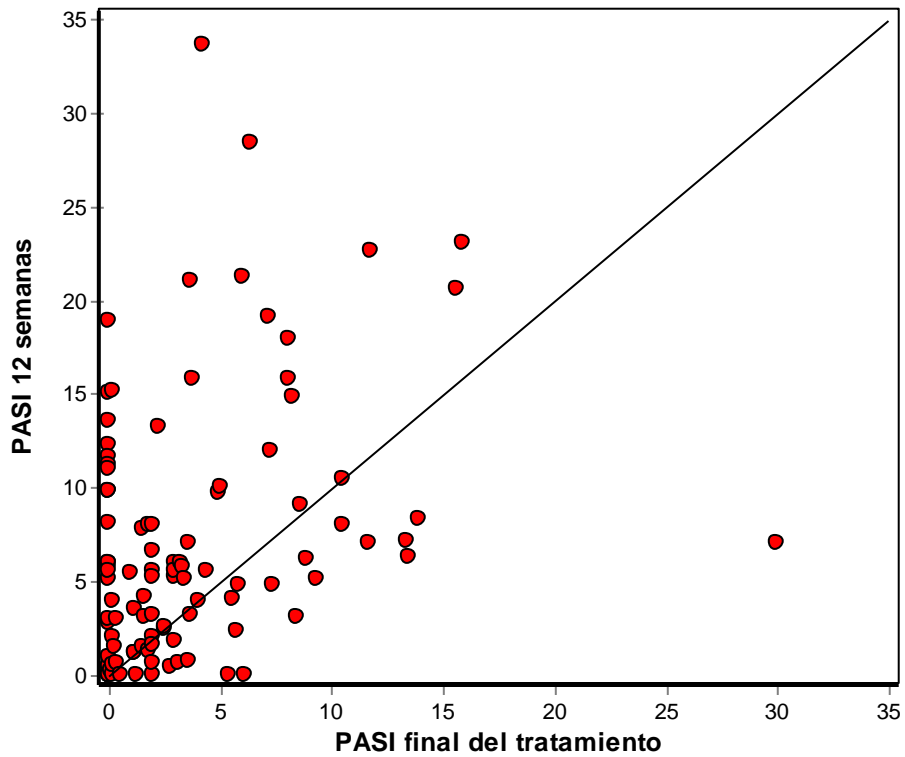
Término	Coef.	Err.est.	chi ²	p	Nivel signif.
Indepen.	-0,214	0,464	0,213	0,6441	NO
F. clásicos	0,159	0,486	0,107	0,7441	NO
Fototerapia	-0,455	0,366	1,552	0,2128	NO
Biológico	0,770	0,681	1,279	0,2581	NO

	Resultado
Var. independiente	RECAIDA
Ln.máx.ver. constante	-94,343
Ln.máx.ver. modelo	-93,046
Cociente de verosimilitud	2,594
g.l.	3
p	0,4586
Nivel signif.	NO
Desviación	186,09
g.l.	133
AIC	194,09
Nº de casos	137
Prop.Var.explicada	0,0188
R	0,137
RECAIDA=0	75
RECAIDA=1	62

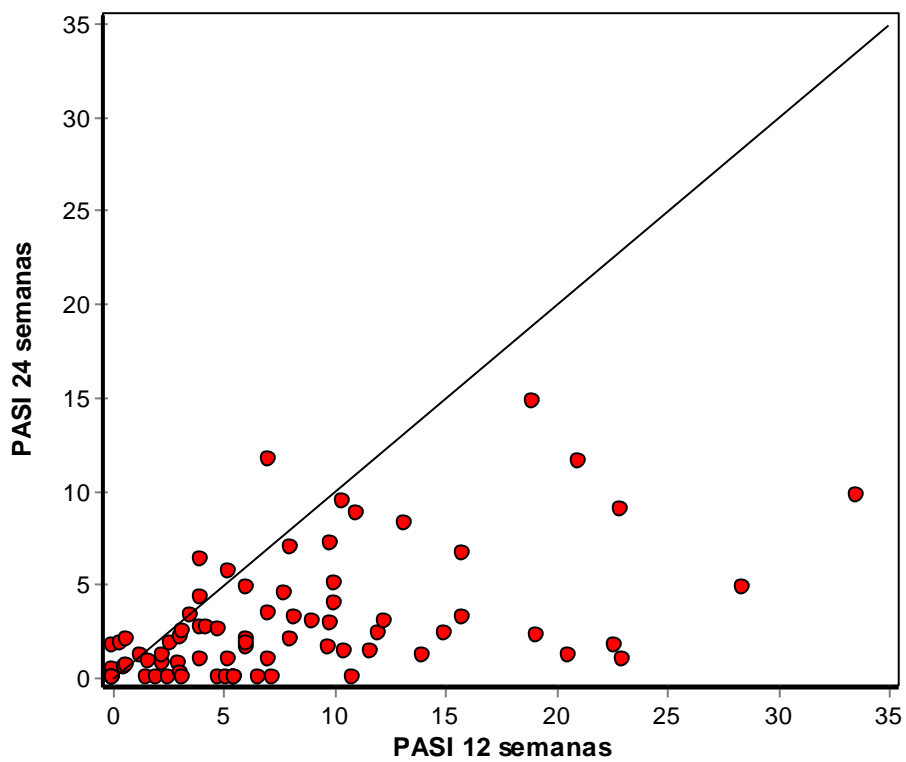
Variable	Odds ratio	OR inf.95%	OR sup.95%
F. clásicos	1,17	0,45	3,04
Fototerapia	0,63	0,31	1,30
Biológico	2,16	0,57	8,21

39. PASI a las 12 y 24 semanas

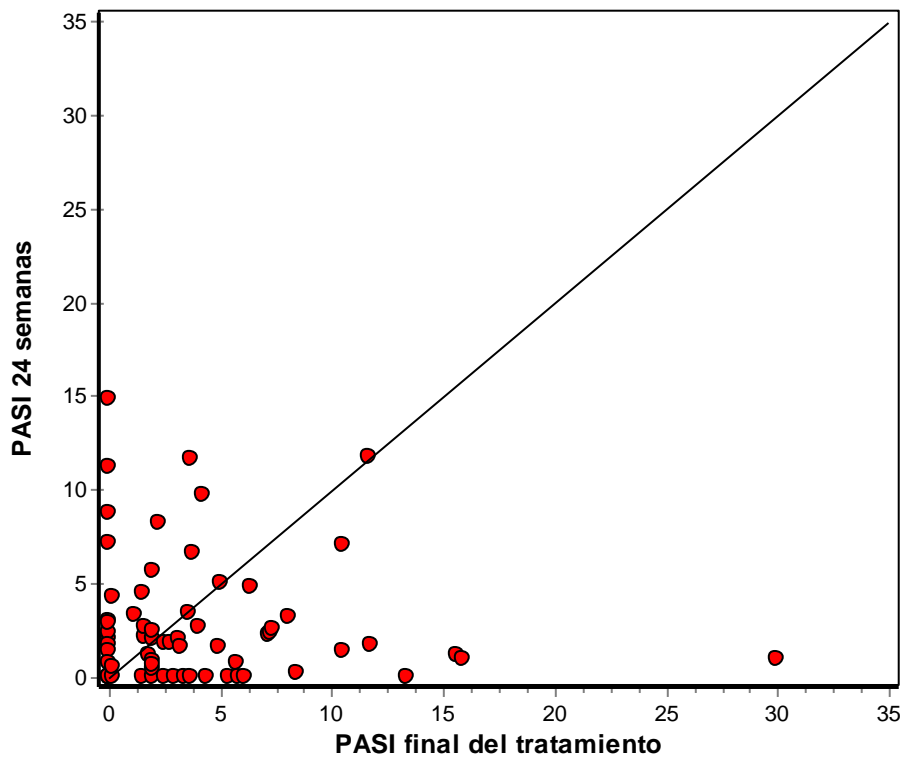
	Media	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per. 25	Per. 75
PASI 12	6,87	6,61	127	0,00	33,60	5,71	8,03	96,14	5,40	1,90	9,80
PASI 24	2,91	3,31	80	0,00	14,80	2,17	3,64	113,71	1,80	0,58	3,55



Se indica línea de 45°. Por encima empeora, por debajo mejoría



Se indica línea de 45°. Por encima empeora, por debajo mejoría



Se indica línea de 45°. Por encima empeora, por debajo mejoría

40. Tipo de Fármacos en superposición “overlap”

Fármacos	Frec.abs.	%	Err.est.	LI 95%	LS 95%
Clásico	38	86,36	5,23	73,29	93,60
Fototerapia	2	4,55	3,18	1,26	15,14
Biológico	4	9,09	4,38	3,59	21,16
Total	44				

41. Respuesta a las 12 semanas en overlap vs. tipo de fármaco

RESPUESTA (Se calcula con PASI 12 semanas respecto PASI al final del tratamiento)

Fármaco	Media	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per.25	Per.75
Clásico	-126,8	199,3	23	-650,0	100,0	-213,0	-40,6	-157,0	-60,0	-204,9	27,3
Fototerapia	-7500,0		1	-7500,0	-7500,0						
Biológico	-177,8	452,2	3	-700,0	85,7	-1301,2	945,5	-254,2	80,6		

Prueba de Mann-Whitney	Clásico	Biológico
Suma rangos	301,0	50,0
U	44,0	25,0
Tamaño	23	3
% Comp.inf.	63,8	36,2

RESPUESTA 12 s	Resultado
Media	34,5
Desv.Típ.	12,5
P	0,4457
Nivel signif.	NO

Frec.observadas	Clásico	Fototerapia	Biológico	Total
NO	22	1	1	24
Moderada	0	0	0	0
Buena	1	0	2	3
Total	23	1	3	27

% Total columnas	Clásico	Fototerapia	Biológico	Total
NO	95,7	100,0	33,3	88,9
Moderada	0,0	0,0	0,0	0,0
Buena	4,3	0,0	66,7	11,1
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

Fisher's Exact Test for Count Data

p-value = 0.02692

42. Respuesta a las 24 semanas en overlap vs. tipo de fármaco

RESPUESTA (Se calcula con PASI 24 semanas respecto PASI al final del tratamiento)

Fármaco	Media	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per.25	Per.75
Clásico	9,6	100,3	14	-213,5	100,0	-48,3	67,5	1047,2	30,7	0,0	76,8
Fototerapia			0								
Biológico	-19,9	96,2	3	-130,9	35,7	-258,8	219,0	-482,7	35,5		

Prueba de Mann-Whitney	Clásico	Biológico
Suma rangos	129,0	24,0
U	18,0	24,0
Tamaño	14	3
% Comp.inf.	42,9	57,1

RESPUESTA 24	Resultado
U mín. obs.	18
U crítico téor.	10
Nivel signif.	NO (p > 0.2)

Frec.observadas	Clásico	Fototerapia	Biológico	Total
NO	8	0	3	11
Moderada	2	0	0	2
Buena	4	0	0	4
Total	14	0	3	17

% Total columnas	Clásico	Fototerapia	Biológico	Total
NO	57,1		100,0	64,7
Moderada	14,3		0,0	11,8
Buena	28,6		0,0	23,5
Total	100,0		100,0	100,0

Fisher's Exact Test for Count Data

p-value = 0.6765

alternative hypothesis: two.sided

43. Tipo de Fármacos en Cambio

Fármaco	Frec.abs.	%	Err.est.	LI 95%	LS 95%
Clásico	15	34,09	7,23	21,88	48,86
Fototerapia	1	2,27	2,27	0,40	11,81
Biológico	28	63,64	7,34	48,87	76,22
Total	44				
Ausencias	1				

44. Respuesta a las 12 semanas en cambio vs. tipo de fármaco

RESPUESTA (Se calcula con PASI 12 semanas respecto PASI al final del tratamiento)

Fármaco	Media	s	N	Min.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per.25	Per.75
Clásico	-21,09	68,04	5	-100	53,33	-105,59	63,41	-322,53	-5,813	-83,33	30,34
Fototerapia			0								
Biológico	-41,68	151,82	19	-500	100	-114,86	31,49	-364,21	0	-87,87	43,22

Prueba de Mann-Whitney	Clásico	Biológico
Suma rangos	59,5	240,5
U	50,5	44,5
Tamaño	5	19
% Comp.inf.	53,2	46,8

RESPUESTA 12	Resultado
U mín. obs.	44,5
U crítico téor.	28
Nivel signif.	NO (p > 0.2)

Frec.observadas	Clásico	Fototerapia	Biológico	Total
NO	4	0	15	19
Moderada	1	0	0	1
Buena	0	0	4	4
Total	5	0	19	24

% Total columnas	Clásico	Fototerapia	Biológico	Total
NO	80,0		78,9	79,2
Moderada	20,0		0,0	4,2
Buena	0,0		21,1	16,7
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

Fisher's Exact Test for Count Data
p-value = 0.2249
alternative hypothesis: two.sided

45. Respuesta a las 24 semanas en cambio vs. tipo de fármaco

RESPUESTA (Se calcula con PASI 24 semanas respecto PASI al final del tratamiento)

Fármaco	Media	s	N	Min.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per.25	Per.75
Clásico	100		1	100	100						
Fototerapia			0								
Biológico	17,14	111,27	12	-272,72	100	-53,56	87,84	649,24	44,17	-17,18	100

Frec.observadas	Clásico	Fototerapia	Biológico	Total
NO	0	0	6	6
Moderada	0	0	1	1
Buena	1	0	5	6
Total	1	0	12	13

% Total columnas	Clásico	Fototerapia	Biológico	Total
NO	0,0		50,0	46,2
Moderada	0,0		8,3	7,7
Buena	100,0		41,7	46,2
Total	100,0		100,0	100,0

46. Relación de tratamientos previos

Tratamientos sistémicos previos	Nº pac.	%
,METOTREXATO , CICLOSPORINA	1	0,74
ACITERTINO, METOTREXATE	1	0,74
ACITRETIN	1	0,74
ACITRETIN, CICLOSPORINA A	1	0,74
ACITRETIN, METOTREXATO, CICLOSPORINA A	2	1,48
acitretin; PUVA	2	1,48
acitretin; PUVA; MTX.	1	0,74
ACITRETINO	3	2,22
ACITRETINO , METOTREXATO, CICLOSPORINA	1	0,74
ACITRETINO,	2	1,48
ACITRETINO, CICLOSPORINA	1	0,74
ACITRETINO, CICLOSPORINA, METOTREXATO, UVB	2	1,48
ACITRETINO, CYA,	1	0,74
ACITRETINO, METOTREXATO	1	0,74
ACITRETINO, METOTREXATO,	1	0,74
ACITRETINO, METOTREXATO, CICLOSPORINA	2	1,48
acitretino, metrotexato	1	0,74
Acitretino, Mtx	2	1,48
ACITRETINO, MTX Y CYA	1	0,74
ACITRETINO, PUVA	1	0,74
ACITRETINO; CICLOSPORINA	3	2,22
CICLOSPORINA	5	3,7
CICLOSPORINA A	1	0,74
CICLOSPORINA, METOTREXATO,	1	0,74
CICLOSPORINA, ACITRETIN	1	0,74
CICLOSPORINA, ACITRETINO	1	0,74
CICLOSPORINA, ACITRETINO, METOTREXATO, ETARNECEPT	1	0,74
CICLOSPORINA, ACITRETINO, METOTREXATO, UVB	1	0,74
CICLOSPORINA, ADALIMUMAB	1	0,74
CICLOSPORINA, METOTREXATE, PUVA Y UVB	1	0,74
CICLOSPORINA, METOTREXATO SC	1	0,74
CICLOSPORINA, METOTREXATO,	1	0,74
CICLOSPORINA, MICOFENOLATO MOFETILO,METOTREXATO	1	0,74
CICLOSPORINA, NEOTIGASON	1	0,74
CICLOSPORINA,ACITRETINO,UVB,PUVA,ETANERCEPT	1	0,74
CICLOSPORINA,UVB BANDA ESTRECHA	1	0,74
CILOSPORINA, METOTREXATO	1	0,74
CyA; MTX; PUVA; UVB 311nm;	1	0,74
CyA; MTX; PUVA; UVB 311nm; acitretin.	1	0,74
etanercept	1	0,74
ETANERCEPT	1	0,74

ETARNECEPT,METOTREXATO, CICLOSPORINA,	1	0,74
ETRETINATO, ACITRETIN, PUVA	1	0,74
ETRETINATO, ACITRETINO, CICLOSPORINA, METOTREXATO	1	0,74
ETRETINATO, ACITRETINO, CICLOSPORINA, PUVA, METOTREXATO	1	0,74
ETRETINATO, CICLOSPORINA, ACITRETIN, PREDNISONA, SULFONA	1	0,74
ETRETINATO, PUVA	1	0,74
Fototerapia	1	0,74
METOREXATO; ACITRETINO	1	0,74
METOTREXATE, CICLOSPORINA Y UVB	1	0,74
METOTREXATE, RETINOIDES	1	0,74
METOTREXATO	11	8,15
METOTREXATO / CICLOSPORINA	6	4,44
METOTREXATO, ACITRETINO	3	2,22
metotrexato, acitretino, ciclosporina	1	0,74
METOTREXATO, CICLOSPORINA	1	0,74
METOTREXATO, CICLOSPORINA, ADALIMUMAB	1	0,74
METOTREXATO, ACITRETIN, CICLOSPORINA A	1	0,74
METOTREXATO, CICLOSPORINA, ACITRETINO	1	0,74
METOTREXATO; CICLOSPORINA; ACITRETINO	1	0,74
Mtx	4	2,96
Mtx, acitretino, fototerapia	1	0,74
Mtx, CsA	1	0,74
MTX, ETRETINATO, ACITRETINO, PUVA, INFILIXIMAB	1	0,74
MTX, PUVA, Re-PUVA, NEOTIGASÓN, CICLOSPORINA	1	0,74
MTX; PUVA; UVB 311 nm; acitretin	1	0,74
NEOTIG, INFLIX, ETANER, CICLOS, METOTREX, UVB	1	0,74
NEOTIGASON, CICLOSPORINA, METOTREXATE	1	0,74
NEOTIGASON, CICLOSPORINA, METOTREXATE, PUVATERAPIA	1	0,74
NEOTIGASON, MTX, PUVA	1	0,74
NEOTIGASON, PUVA, CICLOSPORINA, ENBREL	1	0,74
NEOTIGASON, REPUVA	1	0,74
PUVA	2	1,48
PUVA, ACITRETIN, CICLOSPORINA	1	0,74
PUVA, ACITRETINO, CICLOSPORINA	1	0,74
PUVA, ACITRETINO, CICLOSPORINA, METOTREXATO	1	0,74
PUVA, ACITRETINO, METOTREXATO	2	1,48
PUVA, ACITRETINO, METOTREXATO, ADALIMUMAB	1	0,74
PUVA, ACITRETINO, METOTREXATO, CICLOSPORINA	2	1,48
PUVA, Acitretino, Mtx	1	0,74
PUVA, CICLOSPORINA	1	0,74
PUVA, CICLOSPORINA A	1	0,74
PUVA, ETRETINATO, ACITRETIN, CICLOSPORINA A, ETANERCEPT	1	0,74
PUVA, METOTREXATO	1	0,74
PUVA, Mtx, CsA, acitretino	1	0,74

PUVA, MTX, UVB, CICLOSPORINA	1	0,74
PUVA, UVB	1	0,74
PUVA, UVB, ACITRETINO	1	0,74
PUVA, UVB, ACITRETINO, METOTREXATO, CICLOSPORINA	1	0,74
PUVA, UVBBE, Mtx	1	0,74
PUVA,CICLOSPORINA, METOTREXATE, ACITRETINO,	1	0,74
PUVA,CICLOSPORINA, METOTREXATE, ACITRETINO, ETANERCEPT	1	0,74
UVA, ACITRETINO, CICLOSPORINA, METOTREXATO	1	0,74
UVB	1	0,74
UVB BANDA ESTRECHA	1	0,74
UVB, ACITRETINO, METOTREXATO	1	0,74
UVB, CICLOSPORINA, MTX	1	0,74
UVB, PUVA, Mtx, retinoides	1	0,74

47. Relación de tratamientos Superposición

Tratamiento superposición	Nº Pac.	%
ACITRETIN	1	2,27
ACITRETINO	5	11,36
ADALIMUMAB	1	2,27
CICLOPSORINA	2	4,55
ciclosporina	1	2,27
Ciclosporina	2	4,55
CICLOSPORINA	10	22,73
CsA	1	2,27
ETANERCEPT	2	4,55
METOTREXATE	1	2,27
METOTREXATE (YA LO LLEVABA DESDE ABRIL 2008)	1	2,27
METOTREXATE (YA LO LLEVABA)	1	2,27
METOTREXATO	6	13,64
MTX	7	15,91
PUVA	1	2,27
UVB-BE	1	2,27
ya llevaba el Mtx (hizo 1 semana solo i luego cambió a adalimumab)	1	2,27

48. Relación de tratamientos Cambio

Tratamiento CAMBIO	Nº Pac.	%
ACITRETINO	4	8,89
ADALIMUMAB	8	17,78
ADALUMUMAB	1	2,22
CICLOSPORINA	3	6,67
CLOVATE	1	2,22
CsA	1	2,22
ETANERCEPT	18	40
ETARNECEPT	1	2,22
METOTREXATO	6	13,33
MTX	1	2,22
UVA	1	2,22

Parte 2

TABLA DE CONTENIDO

1. Comentario	88
2. PASI al final del tratamiento vs. actitud adoptada	89
3. Respuesta a las 12 semanas vs. Actitud adoptada	90
4. Respuesta a las 24 semanas vs. Actitud adoptada	91
5. Comparación de pacientes con tratamiento superior a 6 meses vs. igual o inferior a 6 meses	92
5.1. PASI inicial	92
5.2. BSA inicial	93
5.3. Respuesta terapéutica	94
5.4. Exacerbación inflamatoria generalizada.....	95
5.5. Erupción papular transitoria	95
5.6. Rebote	96
5.7. Recaída	96

1. Comentario

Tanto la **respuesta a las 12 semanas**, como a las **24 semanas** se calcula con respecto al PASI al finalizar el tratamiento, por lo que éste dato interviene en el denominador de la fórmula de cálculo. Hay pacientes con ese PASI final = 0

PASI final	Frecuencia	%	Err.est. %	LI 95%	LS 95%
= 0	28	24,78	4,08	17,74	33,48
> 0	85	75,22	4,08	66,52	82,26
Total con dato	113				

Para esos pacientes el valor de la respuesta si dividimos por cero no se puede calcular. Por ello he creído conveniente que todos los pacientes con dato de PASI al final intervengan en el cálculo, para lo que basta con modificar ligeramente la fórmula y sumar siempre al PASI final una pequeña cantidad:

$$RESPUESTA_{12} = (PASI_{Final} - PASI_{12}) * 100 / (PASI_{Final} + 0.1)$$

$$RESPUESTA_{24} = (PASI_{Final} - PASI_{24}) * 100 / (PASI_{Final} + 0.1)$$

En el anterior análisis no me di cuenta de ese detalle y los pacientes con PASI final igual a cero no han intervenido en los cálculos, por lo que es conveniente rehacer las dos tablas de respuesta a las 12 y 24 semanas vs. tratamiento, una vez que tenga claro el tema del tratamiento.

No se encuentra diferencias estadísticamente significativas entre el **PASI al final del tratamiento** entre los grupos correspondientes a las tres **actitudes adoptadas**. La prueba estadística adecuada es el análisis de la varianza no paramétrico (prueba de Kruskal-Wallis) Aunque no se presentan los resultados, se ha efectuado también un análisis de la varianza paramétrico y un análisis de la varianza con los datos transformados por el logaritmo (para mejorar la aproximación a una distribución normal), y en ninguno de los casos las diferencias resultan estadísticamente significativas.

No se encuentra asociación estadísticamente significativa entre la **actitud adoptada y la respuesta a las 12 semanas**, ni con la **respuesta a 24 semanas**.

El **BSA inicial** es superior en el grupo de pacientes que son **tratados más de 6 meses**, diferencia 6.2, IC del 95 % de 1 a 11.4.

La diferencia en la **respuesta terapéutica según duración del tratamiento superior a 6 meses** está rozando el nivel de significación ($p = 0.07$) Si se compara los pacientes de menor duración del tratamiento con los de mayor, aquellos tienen una respuesta inferior en el 61.1 % de las comparaciones.

La asociación entre **exacerbación inflamatoria generalizada y duración del tratamiento** está también rozando el nivel de significación (Prueba exacta de Fisher $p=0.06$) No se encuentra asociación estadísticamente significativa con **erupción papular transitoria**.

No se encuentra asociación estadísticamente significativa entre **duración tratamiento superior a 6 meses y rebote**, ni con **recaída**.

2. PASI al final del tratamiento vs. actitud adoptada

PASI FINAL

Grupo	Media	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per.25	Per.75
ESPERAR	3,43	5,65	42	0,00	30,00	1,67	5,19	164,74	1,25	0,00	5,50
OVERLAP	3,79	4,48	36	0,00	18,00	2,27	5,30	118,31	2,25	0,40	4,40
CAMBIO	3,96	4,05	35	0,00	13,50	2,57	5,35	102,31	3,00	0,30	5,75

Análisis de la varianza no paramétrico

Kruskal-Wallis	Resultado
H	2,819
Nº grupos	3
Nº total observaciones	113
p	0,2443
Nivel sig.	NO
Ausencias PASI	34
Ausencias ACTITUD	2

3. Respuesta a las 12 semanas vs. Actitud adoptada

RESPUESTA (Se calcula con PASI 12 semanas respecto PASI al final del tratamiento)

$$\text{RESPUESTA}_{12} = (\text{PASI}_{\text{Final}} - \text{PASI}_{12}) * 100 / (\text{PASI}_{\text{Final}} + 0.1)$$

* Puesto que hay pacientes con $\text{PASI}_{\text{Final}} = 0$, para poder calcular la respuesta para esos pacientes, se suma a todos los $\text{PASI}_{\text{Final}}$ el valor 0.1

Frec.observadas	ESPERAR	OVERLAP	CAMBIO	Total
NO	34	28	27	89
Moderada	4	0	1	5
Buena	2	3	4	9
Total	40	31	32	103

% Total columnas	ESPERAR	OVERLAP	CAMBIO	Total
NO	85,0	90,3	84,4	86,4
Moderada	10,0	0,0	3,1	4,9
Buena	5,0	9,7	12,5	8,7
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	5,152
g.l.	4
P	0,2720
Nivel signif.	NO
Tamaño	103
V.asoc.Cramér	0,158
Nº ausencias	44

Kruskal-Wallis	Resultado
H	1,516
Nº grupos	3
Nº total observaciones	103
P	0,4686
Nivel sig.	NO
Ausencias RESPUESTA 12	44
Ausencias ACTITUD	2

4. Respuesta a las 24 semanas vs. Actitud adoptada

$$\text{RESPUESTA}_{24} = (\text{PASI}_{\text{Final}} - \text{PASI}_{24}) * 100 / (\text{PASI}_{\text{Final}} + 0.1)$$

Frec. observadas	ESPERAR	OVERLAP	CAMBIO	Total
NO	18	12	8	38
Moderada	5	2	1	8
Buena	9	4	6	19
Total	32	18	15	65

% Total columnas	ESPERAR	OVERLAP	CAMBIO	Total
NO	56,3	66,7	53,3	58,5
Moderada	15,6	11,1	6,7	12,3
Buena	28,1	22,2	40,0	29,2
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	1,907
g.l.	4
p	0,7528
Nivel signif.	NO
Tamaño	65
V.asoc.Cramér	0,121
Nº ausencias	82

Kruskal-Wallis	Resultado
H	1,543
Nº grupos	3
Nº total observaciones	65
p	0,4622
Nivel sig.	NO
Ausencias RESPUESTA24	82
Ausencias ACTITUD	2

5. Comparación de pacientes con tratamiento superior a 6 meses vs. igual o inferior a 6 meses

5.1. PASI inicial

Duración	Media	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per. 25	Per. 75
<= 6 meses	11,2	6,4	39	0,2	24,6	9,1	13,3	57,2	12,3	6,6	15,3
> 6 meses	12,9	9,0	79	0,2	50,7	10,9	14,9	70,1	11,0	7,0	16,8

Prueba de Mann-Whitney	<= 6 MESES	> 6 MESES
Suma rangos	2249,5	4771,5
U	1611,5	1469,5
Tamaño	39	79
% Comp.inf.	52,3	47,7

PASI 1	Resultado
Media	1540,5
Desv.Tip.	174,8
P	0,6846
Nivel signif.	NO

Comparación de 2 medias (muestras independientes)

PASI 1	Resultado
Dif.medias	-1,7
Err.est.dif.	1,4
t Student	-1,178
gl	101
P	0,2414
Nivel signif.	NO
LI dif. 95%	-4,5
LS dif. 95%	1,2
Var.homóg.	NO
F	1,99
gl num.	38
gl den.	78
P	0,0104

5.2. BSA inicial

BSA

Grupo	Media	s	N	Mín.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per.25	Per.75
<= 6 meses	13,6	10,3	32	1,0	45,0	9,9	17,4	75,8	12,1	7,4	15,5
> 6 meses	19,8	14,8	61	1,0	74,4	16,1	23,6	74,5	17,0	8,0	27,0

Prueba de Mann-Whitney	<= 6 MESES	> 6 MESES
Suma rangos	1268,5	3102,5
U	1211,5	740,5
Tamaño	32	61
% Comp.inf.	62,1	37,9

BSA 1	Resultado
Media	976
Desv.Tip.	123,6
p	0,0567
Nivel signif.	casi (p < 0.1)

Comparación de 2 medias (muestras independientes)

BSA 1	Resultado
Dif.medias	-6,204
Err.est.dif.	2,631
t Student	-2,358
gl	83
p	0,0207
Nivel signif.	p < 0.05
LI dif. 95%	-11,438
LS dif. 95%	-0,971
Var.homóg.	NO
F	2,04
gl num.	31
gl den.	60
p	0,0163

5.3. Respuesta terapéutica

Frec.observadas	<= 6 meses	> 6 meses	Total
NO	11	16	27
Moderada	8	9	17
Buena	15	40	55
Total	34	65	99

% Total columnas	<= 6 meses	> 6 meses	Total
NO	32,4	24,6	27,3
Moderada	23,5	13,8	17,2
Buena	44,1	61,5	55,6
Total	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	2,928
g.l.	2
p	0,2313
Nivel signif.	NO
Tamaño	99
V.asoc.Cramér	0,172
Nº ausencias	48

RESPUESTA

Duración	Media	s	N	Min.	Máx.	LI m 95%	LS m 95%	CV	Mediana	Per.25	Per.75
<= 6 meses	38,8	113,6	34	-550,0	100,0	-0,8	78,4	293,1	69,5	37,2	85,8
> 6 meses	60,8	61,4	65	-157,1	100,0	45,5	76,0	101,1	84,0	56,5	100,0

Prueba de Mann-Whitney	<= 6 MESES	> 6 MESES
Suma rangos	1454,0	3496,0
U	1351,0	859,0
Tamaño	34	65
% Comp.inf.	61,1	38,9

RESPUESTA	Resultado
Media	1105
Desv.Tip.	134,9
p	0,0681
Nivel signif.	casi (p < 0.1)

5.4. Exacerbación inflamatoria generalizada

Frec.observadas	<= 6 meses	> 6 meses	Total
EIG1 NO	38	101	139
EIG1 SI	4	2	6
Total	42	103	145

% Total columnas	<= 6 meses	> 6 meses	Total
EIG1 NO	90,5	98,1	95,9
EIG1 SI	9,5	1,9	4,1
Total	100,0	100,0	100,0

Fisher	Prueba exacta de Fisher
P 2 colas (<=)	0,0586
P 2 colas medio	0,0333

	Resultado
Chi²	2,624
g.l.	1
p	0,1053
Nivel signif.	NO
Tamaño	145
V.asoc.Cramér	0,173
Chi² sin corregir	4,324
p	0,0376
Nº ausencias	2

5.5. Erupción papular transitoria

Frec.observadas	<= 6 meses	> 6 meses	Total
EPT1 NO	36	92	128
EPT1 SI	6	11	17
Total	42	103	145

% Total columnas	<= 6 meses	> 6 meses	Total
EPT1 NO	85,7	89,3	88,3
EPT1 SI	14,3	10,7	11,7
Total	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi²	0,107
g.l.	1
p	0,7431
Nivel signif.	NO
Tamaño	145
V.asoc.Cramér	0,051
Chi² sin corregir	0,375
p	0,5404
Nº ausencias	2

5.6. Rebote

Frec.observadas	<= 6 meses	> 6 meses	Total
REBOTE NO	32	65	97
REBOTE SI	8	36	44
Total	40	101	141

% Total columnas	<= 6 meses	> 6 meses	Total
REBOTE NO	80,0	64,4	68,8
REBOTE SI	20,0	35,6	31,2
Total	100,0	100,0	100,0

Fisher	Prueba exacta de Fisher
P 2 colas (<=)	0,1058
P 2 colas medio	0,0899

	Resultado
Chi ²	2,578
g.l.	1
P	0,1083
Nivel signif.	NO
Tamaño	141
V.asoc.Cramér	0,152
Chi ² sin corregir	3,266
P	0,0707
Nº ausencias	6

5.7. Recaída

Frec.observadas	<= 6 meses	> 6 meses	Total
RECAIDA NO	18	57	75
RECAIDA SI	19	42	61
Total	37	99	136

% Total columnas	<= 6 meses	> 6 meses	Total
RECAIDA NO	48,6	57,6	55,1
RECAIDA SI	51,4	42,4	44,9
Total	100,0	100,0	100,0

	Resultado
Chi ²	0,544
g.l.	1
P	0,4606
Nivel signif.	NO
Tamaño	136
V.asoc.Cramér	0,080
Chi ² sin corregir	0,868
P	0,3516
Nº ausencias	11

Parte 3

6. Respuesta a las 12 semanas vs. Grupo terapéutico posterior

Frec. observadas	Clásico	Fototerapia	Biológico	Total
NO	30	2	23	55
Moderada	1	0	0	1
Buena	1	0	6	7
Total	32	2	29	63

% Total columnas	Clásico	Fototerapia	Biológico	Total
NO	93,8	100,0	79,3	87,3
Moderada	3,1	0,0	0,0	1,6
Buena	3,1	0,0	20,7	11,1
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

KRUSKAL-WALLIS*	RESULTADO
H	4,55
Nº grupos	3
Nº total observaciones	63
P	0,1028
Nivel sig.	NO
Ausencias RESPUESTA12	44
Ausencias TIO2	59

	RESULTADO
Chi²	5,824
g.l.	4
P	0,2127
Nivel signif.	NO
Tamaño	63
V.asoc.Cramér	0,215
Nº ausencias	84

- Para la prueba de Kruskal-Wallis se ha utilizado la respuesta numérica (sin codificar)

$$RESPUESTA_{12} = (PASI_{Final} - PASI_{12}) \times 100 / (PASI_{Final} + 0.1)$$

Puesto que hay pacientes con $PASI_{Final} = 0$, para poder calcular la respuesta para esos pacientes, se suma a todos los $PASI_{Final}$ el valor 0.1

2. Respuesta a las 24 semanas vs. Grupo terapéutico posterior

FREC. OBSERVADAS	CLÁSICO	FOTOTERAPIA	BIOLÓGICO	TOTAL
NO	9	1	10	20
Moderada	2	0	1	3
Buena	5	0	5	10
Total	16	1	16	33

% TOTAL COLUMNAS	CLÁSICO	FOTOTERAPIA	BIOLÓGICO	TOTAL
NO	56,3	100,0	62,5	60,6
Moderada	12,5	0,0	6,3	9,1
Buena	31,3	0,0	31,3	30,3
Total	100,0	100,0	100,0	100,0

KRUSKAL-WALLIS	RESULTADO
H	2,66
Nº grupos	3
Nº total observaciones	33
P	0,2645
Nivel sig.	NO
Ausencias RESPUESTA24	82
Ausencias TIO2	59

	RESULTADO
Chi ²	1,066
g.l.	4
P	0,8997
Nivel signif.	NO
Tamaño	33
V.asoc.Cramér	0,127
Nº ausencias	114

- Para la prueba de Kruskal-Wallis se ha utilizado la respuesta numérica (sin codificar)

$$RESPUESTA_{24} = (PASI_{Final} - PASI_{24}) * 100 / (PASI_{Final} + 0.1)$$

Bibliografía

- ¹ Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandía A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *JEADV* 2001;15(1):20-3.
- ² Ferrándiz C, Carrascosa JM. Managing moderate-to-severe psoriasis with efalizumab: experience at a single Spanish institute. *Br J Dermatol* 2007;156 (Suppl. 2): 24-29.
- ³ Moreno-Giménez JC, Jiménez-Puya R, Galán-Gutiérrez M. Comorbilidades en psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101 (Suppl 1):55-61.
- ⁴ Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7 ed. New York: The McGraw-Hill companies;2008. p.170-193.
- ⁵ Guttman-Yassky E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Der* 2007;157:1103-1115.
- ⁶ Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, Walters D, James DC. HL-A 27 and arthropathies associated with ulcerative colitis and psoriasis. *Lancet* 1974;1:956.
- ⁷ Ferrándiz C, Pujol R, García Patos V, Bordas X, Smandia JA. Psoriasis of early and late onset. A clinical and epidemiological study from Spain. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:867-73.
- ⁸ Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *NEJM* 2009;361:496-509.
- ⁹ Jullien D. Psoriasis physiopathology. *JEADV* 2006;20(suppl 2);10-23.
- ¹⁰ Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005;64 (Suppl 2):30-36.
- ¹¹ Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM, Piskin G. Psoriasis : dysregulation of innate immunity. *Br J Derm* 2005 ;152 :1098-1107.
- ¹² Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S67-80.
- ¹³ Puig L, Carrascosa JM, Daudén E, Sánchez-Carazo JL, Ferrándiz C, Sánchez-Regaña M, et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con agentes biológicos. *Actas Dermosifilogr* 2009;100:386-413.
- ¹⁴ Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:1627-32.
- ¹⁵ Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB, Menter A, Feldman SR, Caro I, et al. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:425-33.
- ¹⁶ Menter A, Gordon K, Carey W, Hamilton T, Glazer S, Caro I, et al. Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:31-8.
- ¹⁷ Lebwohl M, Trying SK, Hamilton TK, Toth D, Glazer S, Tawfik NH, et al. Efalizumab study group. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2004-13.
- ¹⁸ Leonardi C, Menter A, Hamilton T, Caro I, Xing B, Gottlieb AB. Efalizumab: results of a 3-year continuous dosing study for the long term control of psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;158:1107-16.

-
- ¹⁹ Dubertret L, Sterry W, Bos JD, Chimenti S, Shumack S, Larsen CG, et al. Clinical experience acquired with the efalizumab (Raptiva®) (CLEAR) trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a phase III international randomized, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2006;155:170-181.
- ²⁰ Carey W, Glazer S, Gottlieb A, Lebwohl M, Leonardi G, Menter A, Papp K, Rundle AC, Toth D. Relapse, rebound and psoriasis adverse events: An advisory group report. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S171-81.
- ²¹ Menter A, Leonardi CL, Sterry W, Bos JD, Papp K. Long term management of plaque psoriasis with continuous efalizumab therapy. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S154-S163.
- ²² Hamilton TK. Clinical considerations of efalizumab therapy. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24:19-27.
- ²³ Sánchez-Regaña M, Dilmé E, Puig LI, Bordas X, Carrascosa JM, Ferran M, et al. Efectos adversos observados durante la terapia biológica en la psoriasis. Resultados de una encuesta al Grupo Español de Psoriasis. *Actas Dermosifilogr* 2010;101(2):156-163.
- ²⁴ Menter A, Hamilton TK, Toth DP, Leung HM, Wetherill G, Hennessey B, Garovoy M, Kwon P, Pariser DM. Transitioning patients from efalizumab to alternative psoriasis therapies: findings from an open-label, multicenter, Phase IIIb study. *Int J Dermatol* 2007;46:637-648.
- ²⁵ Lowes MA, Chamian F, Abello MV, Leonardi C, Dummer W, Papp K, Krueger JG. Eruptive papules during efalizumab (anti-CD11a) therapy of psoriasis vulgaris: a case series. *BMC Dermatology* 2007;7:2. (Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-5945/7/2>).
- ²⁶ Di Lernia V. Progressive multifocal leukoencephalopathy and antipsoriatic drugs: assessing the risk of immunosuppressive treatments. *Int J Dermatol* 2010;49(6):631-5.
- ²⁷ Carson KR, Focosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP, Bennet CL. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a Review from the research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol* 2009;10(8):816-24.
- ²⁸ Gordon KB, Feldman SR, Koo JY, Menter A, Rolstad T, Krueger G. Definitions of measures of effect duration for psoriasis treatments. *Arch Dermatol* 2005;141:82-4.
- ²⁹ Papp K, Miller B, Gordon K et al. Efalizumab retreatment in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S164-70.
- ³⁰ Selenko-Gebauer N, Karlhofer F, Stingl G. Efalizumab in routine use: a clinical experience. *Br J Dermatol* 2007;156 (Suppl. 2):1-6.
- ³¹ Stengel FM, Petri V, Campbell GA, Dorantes GL, López M, Galimberti RL, Valdez RP, de Arruda LF, Guerra MA, Chouela EN, Licu D. Control of moderate-to-severe plaque psoriasis with efalizumab: 24-week, open label, phase IIIb/IV latin american study results. *Arch Drug Inf* 2009;2(4):71-78.
- ³² Pincelli C, Henninger E, Casset-Semanaz F. The incidence of arthropathy adverse events in efalizumab-treated patients is low and similar to placebo and does not increase with long term treatment: pooled analysis of data from Phase III clinical trials of efalizumab. *Arch Dermatol Res*; 2006;298:329-338.
- ³³ Estudio TRUST; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00972543>
- ³⁴ Colzman A, Carrascosa JM, Ferrándiz C, Simon JC. Successful treatment of recalcitrant palmoplantar psoriasis with efalizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22:1120-1156.

-
- ³⁵ Wozel G, Vitéz L, Meurer M. Palmoplantar pustular psoriasis: successful therapy with efalizumab after non-response to infliximab. *Actas Dermatovenereol Alp Panonica Adriat* 2008;17(3):133-6.
- ³⁶ Biobadaderm (Academia española de Dermatología y Venereología)
- ³⁷ Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, Walicke PA, Drummer W, Li N, et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:3073-80.
- ³⁸ Gottlieb AB, Hamilton T, Caro I, Kwon P, Compton PG, Leonardi CL. Long-term continuous efalizumab therapy in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Updated results from an ongoing trial. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:S154-63.
- ³⁹ Papp KA, Toth D, Rosoph L. Approaches to discontinuing efalizumab: an open-label study of therapies for managing inflammatory recurrence. *BMC Dermatology* 2006;6:9.
- ⁴⁰ Antoniou C, Dessinioti C, Vergou T, Stratigos AJ, Avgerinou G, Kostaki M, Katsambas A. Sequential treatment with biologics: switching from efalizumab to etanercept in 35 patients with high-need psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010. Epub ahead of print.
- ⁴¹ Lebwohl M, Feldman SR, Walther R, et al. Clinical management of psoriasis: principles and practice. *Cutis* 2001;67:1-15.