

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA**



TESIS DOCTORAL

**PRURITO Y DOLOR EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA-GRAVE: PREVALENCIA, RELACIÓN  
CON LA GRAVEDAD Y SU IMPLICACIÓN EN LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD**

**Memoria de Doctorado**

Dña. Laura García Fernández

**Directores de la tesis**

Dra. Dña. Isabel Belinchón Romero

Dr. D. José Manuel Ramos Rincón

**Alicante**

**2017**



Dña. Isabel Belinchón romero y Don José Manuel Ramos Rincón, como Directores de Tesis Doctoral

## CERTIFICAN:

Que el trabajo **“PRURITO Y DOLOR EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA-GRAVE: PREVALENCIA, RELACIÓN CON LA GRAVEDAD Y SU IMPLICACIÓN EN LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD”** realizado por Dña. Laura García Fernández ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a 16 de Mayo de 2017.

Fdo. Dra. Dña. Isabel Belinchón Romero

Directora

Tesis Doctoral

Fdo. Dr. Don. José Manuel Ramos Rincón

Director

Tesis Doctoral



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante  
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450  
c.electrónico: med.psiqui@umh.es



D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández

## AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo **“PRURITO Y DOLOR EN PACIENTES CON PSORIASIS MODERADA-GRAVE: PREVALENCIA, RELACIÓN CON LA GRAVEDAD Y SU IMPLICACIÓN EN LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD”** presentado por Dña. Laura García Fernández bajo la dirección de la Dra. Dña. Isabel Belinchón Romero y del Dr. Don José Manuel Ramos Rincón.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a 16 de Mayo de 2017. .

Prof. J. Fernández

Director

Dpto. Medicina Clínica



DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante  
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450  
c.electrónico: med.psiqui@umh.es



## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Isabel Belinchón Romero por ofrecerme sus conocimientos, su ayuda y su disponibilidad, por sus constantes palabras de ánimo y por confiar en que este proyecto saldría adelante.

Al Dr. José Manuel Ramos Rincón, por su ayuda en el desarrollo del diseño del estudio y en el posterior análisis estadístico. También por su paciencia, sus explicaciones y su apoyo, imprescindibles para la realización de esta tesis.

A mis compañeras de Dermatología del Hospital General de Elda por su ayuda en la realización de este trabajo y sobre todo por crear un ambiente propicio para llevar a cabo cualquier proyecto.

A la Dra. M<sup>a</sup> Victoria Moreno Cantó por facilitarnos la realización de las determinaciones de laboratorio y por resolver nuestras dudas metodológicas.

Al Biobanco del Hospital General de Alicante y especialmente a Ana Martínez Cantó por el procesamiento y custodia de nuestras muestras y por hacer las cosas fáciles.

Al Dr. Bartolomé Pérez por su ayuda en el estudio de las propiedades psicométricas de la escala ISS.

A mi familia por vuestra ayuda, por creer en mí y apoyarme de forma incondicional.

A Lucas, Sol y Mateo por impulsarme a mejorar y por vuestra comprensión.

A Vicente por estar ahí y por su colaboración en todos los sentidos.





## ABREVIATURAS

<b>APs</b>	Artritis psoriásica
<b>BDI</b>	<i>Beck's Depression Inventory</i>
<b>BPI</b>	<i>Brief Pain Inventory</i> (Cuestionario breve para la evaluación del dolor)
<b>BPI-I</b>	<i>Brief Pain Inventory</i> - subescala de intensidad
<b>BPI-F</b>	<i>Brief Pain Inventory</i> - subescala de funciones
<b>BSA</b>	<i>Body Surface Area</i> (Superficie corporal afectada)
<b>CE</b>	Corticoesteroides
<b>CEIC</b>	Comité Ético de Investigación Clínica
<b>CGRP</b>	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
<b>Cr</b>	Creatinina
<b>CRD</b>	Cuaderno de recogida de datos
<b>DA</b>	Dermatitis atópica
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>DLQI</b>	<i>Dermatology Life Quality Index</i> (Índice dermatológico de calidad de vida)
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DN4</b>	<i>Douleur Neuropathique en 4 questions</i> (Escala de valoración del dolor neuropático)
<b>ECV</b>	Enfermedad cardiovascular
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>EDV</b>	Escala de descripción verbal
<b>EN</b>	Escala numérica
<b>EVA</b>	Escala visual analógica
<b>EVA-P</b>	Escala visual analógica del prurito
<b>EVA-D</b>	Escala visual analógica del dolor
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>
<b>FG</b>	Filtrado Glomerular
<b>GABA</b>	Ácido gammaaminobutírico
<b>GOT</b>	Glutamato-oxalacetato transglutaminasa
<b>GPT</b>	Glutámico-pirúvica transaminasa
<b>HADS</b>	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
<b>HDL</b>	Lipoproteínas de alta densidad
<b>HDRS</b>	<i>Hamilton Rating Scale for Depression</i>
<b>HGNA</b>	Hígado graso no alcohólico

<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>IgE</b>	Inmunoglobulina E
<b>IFN</b>	Interferon
<b>IRC</b>	Insuficiencia renal crónica
<b>ISS</b>	<i>Itchy Severity Scale</i> (Escala de Gravedad del Prurito)
<b>LDH</b>	Lactato deshidrogenasa
<b>LDL</b>	Lipoproteínas de baja densidad
<b>LP</b>	Liquen plano
<b>NGF</b>	Factor de crecimiento nervioso
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PAR</b>	Receptor activado por proteasas
<b>PASI</b>	<i>Psoriasis Assesment and Severity Index</i> (Índice de gravedad y área de psoriasis)
<b>PBI-P</b>	<i>Patient Benefit Index for Pruritus</i>
<b>PCRu</b>	Proteína C reactiva ultrasensible
<b>PGA</b>	<i>Physician's Global Assesment</i> (Evaluación global del médico)
<b>PGS</b>	<i>Pruritus Grading System</i>
<b>PRO</b>	<i>Patient reported measures</i>
<b>PUVA</b>	Fotoquimioterapia con ultravioleta A y psoralenos
<b>RIC</b>	Rango intercuartílico
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>SF-36</b>	Cuestionario de Calidad de Vida relacionada con la Salud SF-36
<b>TG</b>	Triglicéridos
<b>Th</b>	Linfocito T <i>helper</i>
<b>TNF</b>	Factor de necrosis tumoral
<b>Trk-A</b>	<i>Tropomyosin-receptor kinase A</i> . Receptor de alta afinidad del factor de crecimiento nervioso
<b>TRPV1</b>	Receptor vallinoide 1
<b>UVBBE</b>	Ultravioleta B de banda estrecha
<b>VEGF</b>	Factor de crecimiento del endotelio vascular
<b>VAP-1</b>	Proteína de adhesión vascular
<b>VIP</b>	Péptido intestinal vasoactivo
<b>VSG</b>	Velocidad de sedimentación globular

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>15</b>
<b>1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y RELEVANCIA DE LA ENFERMEDAD.....</b>	<b>17</b>
<b>1.2. PATOGENIA.....</b>	<b>19</b>
1.2.1. Papel del Sistema Inmune .....	19
1.2.2. Factores genéticos .....	21
1.2.3. Papel de la microvasculatura .....	22
<b>1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....</b>	<b>22</b>
<b>1.4. COMORBILIDADES .....</b>	<b>25</b>
1.4.1. Artritis psoriásica .....	27
1.4.2. El síndrome metabólico y sus componentes .....	27
1.4.3. Enfermedad cardiovascular .....	28
1.4.3.1. Medida del riesgo cardiovascular .....	30
<b>1.5. CRITERIOS DE GRAVEDAD .....</b>	<b>31</b>
1.5.1. Superficie corporal afecta o BSA.....	31
1.5.2. Índice de gravedad y área de la psoriasis o PASI.....	32
1.5.3. Valoración global estática por el médico o sPGA.....	33
1.5.4. Escala de calidad de vida en Dermatología o DLQI.....	33
1.5.5. Definición de gravedad .....	36
<b>1.6. TRATAMIENTO.....</b>	<b>37</b>
<b>1.7. PRURITO EN LA PSORIASIS.....</b>	<b>39</b>
1.7.1. Definición.....	39
1.7.2. Prevalencia .....	40
1.7.3. Características del prurito en la psoriasis .....	41
1.7.4. Prurito y calidad de vida .....	42
1.7.5. Fisiopatogenia del prurito .....	46

1.7.6. Tratamiento del prurito en la psoriasis.....	53
<b>1.8. DOLOR CUTÁNEO EN LA PSORIASIS.....</b>	<b>55</b>
1.8.1. Definición.....	55
1.8.2. Clasificación .....	56
1.8.3. Prevalencia .....	57
1.8.4. Características del dolor cutáneo en la psoriasis.....	59
1.8.5. Dolor cutáneo y calidad de vida .....	60
1.8.6. Fisiopatogenia del dolor cutáneo en la psoriasis .....	61
1.8.7. Tratamiento de dolor cutáneo .....	62
<b>1.9. DESCAMACIÓN .....</b>	<b>63</b>
<b>1.10. ESCALAS DE MEDIDA DE LOS SÍNTOMAS .....</b>	<b>64</b>
1.10.1. Escalas para medir el prurito .....	66
1.10.1.1. Escalas unidimensionales.....	69
Escala visual analógica .....	69
Escala numérica .....	70
Escala de descripción verbal .....	70
1.10.1.2. Escalas multidimensionales .....	70
Escala de Gravedad del Prurito .....	71
1.10.2. Escalas para medir el dolor.....	74
1.10.2.1. Escalas unidimensionales: Escala visual analógica, escala numérica y escala de descripción verbal.....	74
1.10.2.2. Escalas multidimensionales: valoración del dolor crónico .....	75
Cuestionario breve del dolor .....	75
Cuestionario del dolor McGill .....	76
1.10.2.3. Escalas para valoración del dolor neuropático .....	77
<b>2. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>85</b>
<b>3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>87</b>

<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>91</b>
<b>4.1. OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>93</b>
<b>4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>93</b>
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>95</b>
<b>5.1 ÁMBITO DEL ESTUDIO</b> .....	<b>97</b>
<b>5.2. DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	<b>97</b>
<b>5.3. POBLACIÓN A ESTUDIO</b> .....	<b>97</b>
5.3.1. Criterios de inclusión .....	97
5.3.2. Criterios de exclusión.....	97
5.3.3. Selección del grupo control .....	98
5.3.4. Cálculo de predeterminación del tamaño muestral .....	98
5.3.5. Estrategia de reclutamiento de los pacientes.....	99
<b>5.4. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES</b> .....	<b>99</b>
5.4.1. Variables identificativas .....	99
5.4.2. Variables sociodemográficas .....	99
5.4.3. Variables somatométricas .....	100
5.4.4. Variables relativas a la enfermedad.....	101
5.4.5. Variables relativas a la sintomatología .....	102
5.4.6. Variables relativas al tratamiento .....	103
5.4.7. Variables relativas a las comorbilidades .....	104
5.4.8. Variables analíticas .....	105
<b>5.5. RECOGIDA DE VARIABLES</b> .....	<b>105</b>
<b>5.6. ANÁLISIS DE LOS DATOS</b> .....	<b>107</b>
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>111</b>
<b>6.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE PACIENTES QUE PARTICIPÓ EN EL ESTUDIO</b> .....	<b>113</b>
6.1.1. Características sociodemográficas.....	113
6.1.2. Características clínicas de los pacientes .....	113

6.1.2.1. Criterios de gravedad .....	114
6.1.2.3. Tratamientos para la psoriasis .....	115
6.1.2.4. Comorbilidades de los pacientes .....	116
6.1.2.4. Descripción de las medidas antropométricas .....	117
6.1.2.5. Características analíticas de los pacientes .....	118
<b>6.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LOS SÍNTOMAS .....</b>	<b>119</b>
6.2.1. Prurito .....	119
6.2.1.1. Descripción de la escala de Gravedad del Prurito (ISS).....	121
6.2.1.2. Correlación entre la escala unidimensional y la multidimensional .....	125
6.2.1.3. Relación del prurito con otras variables .....	127
6.2.1.4. Consideraciones sobre las propiedades psicométricas de la escala ISS.....	133
6.2.2. Dolor .....	134
6.2.2.1. Descripción de la escala Cuestionario Breve del Dolor (BPI) .....	137
6.2.2.2. Correlación entre la escala unidimensional y la multidimensional .....	138
6.2.2.2. Relación del dolor con otras variables .....	139
6.2.3. Relación entre el dolor y el prurito.....	144
<b>6.3. ESTUDIO DE LAS VARIABLES DE LABORATORIO.....</b>	<b>145</b>
<b>6.3.1. Estudio de las citocinas .....</b>	<b>145</b>
6.3.1.1. Relación con el prurito.....	145
6.3.1.2. Relación con el dolor.....	149
<b>6.3.1. Estudio de otros parámetros analíticos.....</b>	<b>151</b>
<b>7. DISCUSIÓN.....</b>	<b>153</b>
<b>7.1. ESTUDIO DEL PRURITO .....</b>	<b>155</b>
7.1.1. Prevalencia del prurito en la psoriasis.....	155
7.1.2. Características del prurito en la psoriasis .....	156
7.1.2.1. Intensidad .....	156
7.1.2.2. Extensión y localización .....	157

7.1.2.3. Temporalidad .....	158
7.1.2.4. Cualidades del prurito.....	158
7.1.2.5. Afectación de otros ámbitos por el prurito.....	159
7.1.2.6. Relación del prurito con otras variables .....	160
7.1.3. Relación del prurito con los criterios de gravedad de la psoriasis.....	161
7.1.3.1. PASI, BSA y PGA.....	161
7.1.3.2. Prurito y calidad de vida .....	162
7.1.5. Propiedades psicométricas de la escala ISS .....	165
7.1.5.1. Fiabilidad.....	165
7.1.5.2. Validez de constructo.....	165
7.1.5.3. Validez de criterio .....	166
<b>7.2. ESTUDIO DEL DOLOR .....</b>	<b>167</b>
7.2.1. Prevalencia del dolor en la psoriasis.....	167
7.2.2. Características del dolor cutáneo en la psoriasis.....	168
7.2.2.1. Intensidad .....	169
7.2.2.2. Cualidades del dolor cutáneo en la psoriasis.....	169
7.2.2.3. Afectación de otros ámbitos por el dolor cutáneo .....	170
7.2.2.4. Relación del dolor con otras variables .....	170
7.2.3. Relación del dolor con los criterios de gravedad de la psoriasis .....	171
7.2.3.1. PASI, BSA y PGA.....	171
7.2.3.2. Dolor y calidad de vida: DLQI .....	173
<b>7.3. PRURITO Y DOLOR Y ALTERACIONES DE LABORATORIO .....</b>	<b>174</b>
7.3.1. Citocinas .....	174
7.3.1.1. Interleucinas y su relación con la sintomatología en la psoriasis .....	174
7.3.2. Inmunoglobulina E.....	176
<b>8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>179</b>

<b>9. CONCLUSIONES .....</b>	<b>183</b>
<b>10. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>187</b>
<b>11. ANEXOS.....</b>	<b>209</b>
<b>11.1. ANEXO I. ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>211</b>
MATERIAL Y MÉTODOS .....	211
RESULTADOS .....	212
<b>11.2. ANEXO II. PASI.....</b>	<b>214</b>
<b>11.3. ANEXO III. sPGA .....</b>	<b>215</b>
<b>11.4. ANEXO IV. DLQI .....</b>	<b>216</b>
<b>11.5. ANEXO V. EVA-P Y EVA-D.....</b>	<b>218</b>
<b>11.6. ANEXO VI. ESCALA DE INTENSIDAD DEL PICOR (CUESTIONARIO ISS).....</b>	<b>219</b>
<b>11.7. ANEXO VII. CUESTIONARIO BREVE DEL DOLOR (BPI) .....</b>	<b>222</b>
<b>11.8. ANEXO VIII. DN4 ABREVIADO.....</b>	<b>224</b>
<b>11.9. ANEXO IX. COMPARACION DE PREVALENCIAS E INTENSIDADES DE PRURITO Y DOLOR CUTÁNEO DE NUESTRA MUESTRA CON LA LITERATURA.....</b>	<b>225</b>
<b>11.10. ANEXO X. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.....</b>	<b>227</b>
<b>11.11. ANEXO XI. HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL BIOBANCO .....</b>	<b>228</b>





## **INTRODUCCIÓN**



# 1. INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad inmunológicamente mediada, de base genética que afecta a la piel, las articulaciones o ambas. Debido a su elevada prevalencia, su cronicidad, la afectación psicológica y física que produce y sus comorbilidades, el conocimiento de su patogenia y el manejo del paciente en todas sus dimensiones se ha convertido en un reto para el dermatólogo hoy en día.

## 1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y RELEVANCIA DE LA ENFERMEDAD

Según datos de encuestas de salud y registros poblacionales, millones de personas en el mundo padecen psoriasis y su incidencia es creciente en la población adulta<sup>1,2</sup>. La prevalencia en nuestro país en la era prebiológica se estimó entre un 1,17 y un 1,43%<sup>3</sup>, sin embargo estudios más recientes la estiman en un 2,3%, aunque, según postula el autor, este incremento podría reflejar un mejor conocimiento y diagnóstico de la enfermedad más que un aumento real de la prevalencia<sup>4</sup>.

La prevalencia aumenta de forma lineal con la edad, habiéndose encontrado en un estudio en población alemana, una prevalencia del 0,12% al año de edad que aumentó hasta el 1,2% a los 18 años<sup>5</sup>. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres<sup>4</sup> aunque parece que los varones presentan formas más severas de la enfermedad, según se demuestra en un estudio sueco con 2294 pacientes en el que la gravedad se midió con el PASI<sup>6</sup>.

A pesar de que la enfermedad puede aparecer a cualquier edad, se describen dos picos más frecuentes de afectación, el primero entre los 20 y los 30 años y el segundo entre los 50 y los 60 años<sup>7</sup>.

Existen algunos desencadenantes inespecíficos que pueden iniciar brotes de psoriasis, entre los que se encuentran los pequeños traumas, el tabaco, quemaduras solares o irritantes químicos. También hay fármacos que pueden exacerbar los brotes como los betabloqueantes, el litio o los antiinflamatorios no esteroideos<sup>8</sup>. Otros fármacos, en este caso utilizados para el tratamiento de la enfermedad, los anti-TNF $\alpha$ , se han asociado paradójicamente con la aparición de brotes de psoriasis bien de novo, o bien por exacerbación de una psoriasis previa en cualquiera de sus variantes<sup>9,10</sup>.

La psoriasis cursa en brotes, puede tener distintas formas clínicas, afectar a una o varias localizaciones del tegumento y presentar distintos grados de gravedad. Aproximadamente el 70-80% de los pacientes padecen una forma leve de la enfermedad que puede controlarse exclusivamente con tratamiento tópico<sup>5</sup>. Salvo casos excepcionales de psoriasis eritrodérmica o pustulosa, las manifestaciones cutáneas no conllevan un riesgo vital; sin embargo, la enfermedad tiene

repercusiones significativas para los pacientes en el ámbito físico, emocional, sexual, social, laboral y económico, disminuyendo de forma relevante la calidad de vida asociada con la salud<sup>11-14</sup>.

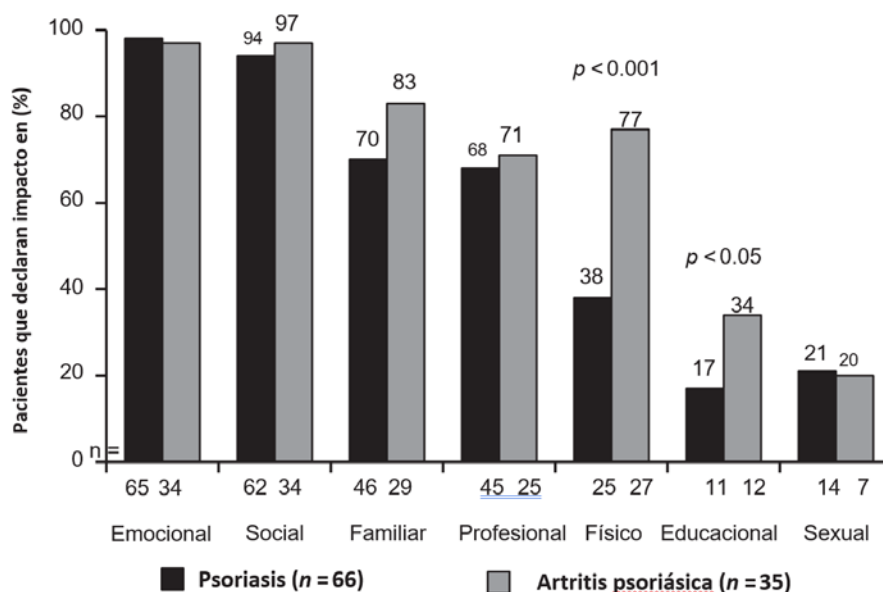


Figura 1. Porcentaje de pacientes con psoriasis o artritis psoriásica que declara impacto de la enfermedad en las diferentes áreas. Se aporta el p-valor en aquellos casos en que hubo diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con y sin artritis. Traducido y adaptado de Pariser y cols<sup>11</sup>.

De hecho, curiosamente, los efectos de la psoriasis en placas sobre la calidad de vida son similares a los que conllevan el cáncer, la artritis, la HTA, la enfermedad cardíaca, la DM o la depresión<sup>12</sup>.

Tabla 1.1. Comparación en la puntuación del componente de salud mental y físico del SF-36 entre pacientes sanos, pacientes con psoriasis y otras enfermedades. Traducida y adaptada de Rapp y cols<sup>12</sup>.

	N	Puntuación en componente físico Media (DE)	Puntuación en componente mental Media (DE)
<b>Psoriasis</b>	31	<b>41.17 (14.21)</b>	<b>45.69 (11.37)</b>
<b>Adultos sanos</b>	46	<b>55.26 (5.10)</b>	<b>53.43 (6.33)</b>
Dermatitis	21	46.88 (11.49)	46.16 (12.06)
Artritis	82	43.15 (11.62)	48.81 (11.11)
Cáncer	10	45.12 (11.60)	48.82 (11.07)
Enfermedad pulmonar crónica	18	42.31 (14.08)	44.47 (12.28)
Hipertensión	20	44.31 (10.76)	52.22 (9.28)
Infarto de miocardio	10	42.64 (10.02)	51.67 (8.19)
Insuficiencia cardíaca congestiva	21	34.50 (12.08)	50.43 (11.13)
DM tipo 2	54	41.52 (11.27)	51.90 (9.55)
Depresión	50	44.96 (12.05)	34.84 (12.17)

DE: desviación estándar

Aunque existen diversas opciones terapéuticas, la enfermedad no deja de ser incurable y muchos estudios revelan un elevado grado de insatisfacción e incluso frustración de los pacientes con respecto a los tratamientos. Muchos pacientes tienen problemas con su imagen corporal, su autoestima y se sienten avergonzados y estigmatizados por la visibilidad de sus lesiones y también por la sintomatología que les acompaña. La afectación de la calidad de vida, el sentimiento de insatisfacción con el tratamiento y la sensación de estigmatización provocan, en muchas ocasiones, una falta de cumplimiento y de adherencia terapéutica que conllevan una disminución de la eficacia<sup>15</sup>. De ahí que sea primordial ante un nuevo diagnóstico, una pormenorizada y correcta información al paciente acerca de la naturaleza, curso, opciones terapéuticas y factores desencadenantes por parte del especialista.

## **1.2. PATOGENIA**

La etiopatogenia de la psoriasis es desconocida, pero se considera una enfermedad inmunológica con una importante base genética, sobre la que actúan ciertos desencadenantes ambientales como las infecciones, los fármacos, el estrés emocional y el tabaco. Todos estos factores, actuando sobre individuos predispuestos, producen una hiperproliferación de los queratinocitos y un recambio celular acelerado que finalmente dará lugar a la placa de psoriasis.<sup>16</sup>

### **1.2.1. Papel del Sistema Inmune**

El papel de la inmunidad en la patogenia de la psoriasis está ampliamente aceptado. Las lesiones cutáneas aparecen como resultado de una interacción anómala entre el sistema inmune adaptativo (células T), el innato (células dendríticas, macrófagos y neutrófilos) y las células de la piel. Entre ellas existen complejos circuitos de retroalimentación que mantienen la inflamación<sup>16</sup>.

Ciertos desencadenantes como leves traumas o productos bacterianos en la piel inician una cascada de eventos que incluyen la formación de complejos DNA-péptido antimicrobiano LL37 y la liberación de importantes citocinas (TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) por las células del sistema inmune innato que activan las células dendríticas. Las células dendríticas activadas migran a los ganglios linfáticos donde producen IL-12 e IL-23 que inducen la diferenciación de células T a células efectoras Th1 y Th17. Estas células inducen a su vez, la liberación de distintas citocinas entre las que se encuentran IL-17A, IL-17F, IL-22, el TNF- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$  que activarán los queratinocitos dando lugar a su proliferación y producción de péptidos antimicrobianos (entre los que se incluye la LL-37), quimiocinas (como CXCL1, CXCL9, CXCL10, CXCL11 y CCL20) y proteínas S-100 que mantendrán el

proceso inflamatorio<sup>17,18</sup>.

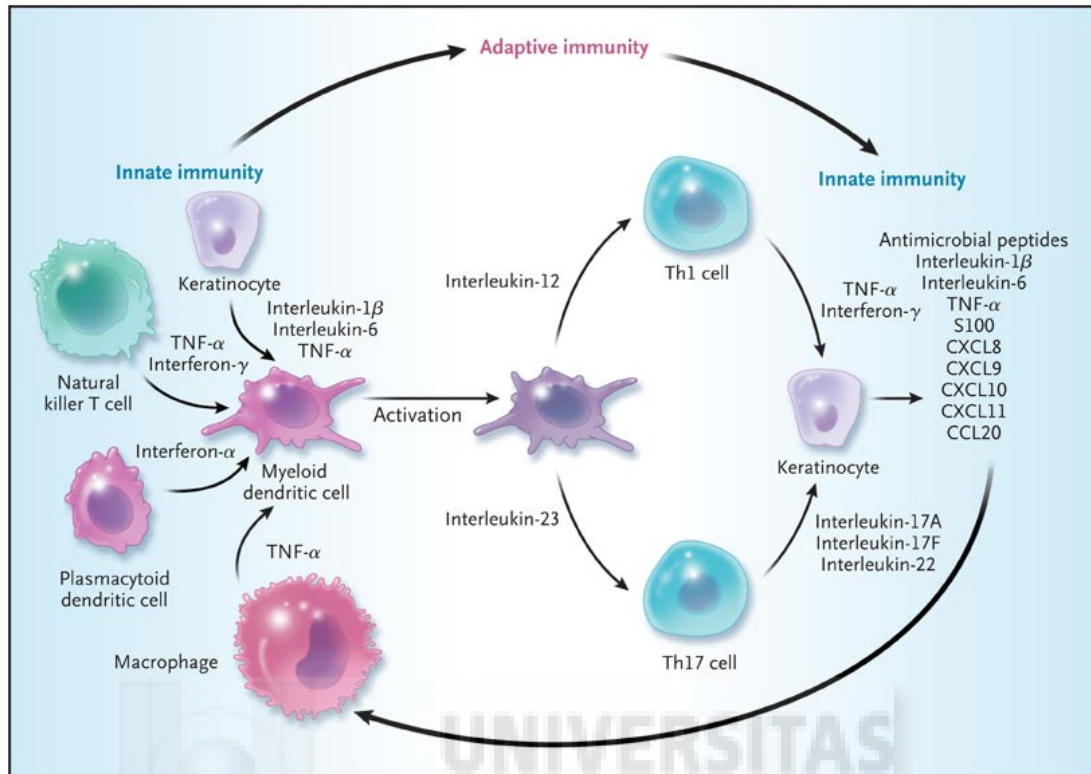


Figura 2. Representación gráfica donde se muestran las células y mediadores inflamatorios más importantes en la patogénesis de la psoriasis. Tomado de Nestle y cols<sup>17</sup>.

El TNF- $\alpha$  es producido por una amplia variedad de células como macrófagos, linfocitos, queratinocitos y células endoteliales y a su vez, tiene actividad sobre distintos tipos celulares induciendo la liberación de mediadores inflamatorios y moléculas de adhesión, de forma que amplifica la cascada inflamatoria. No es por tanto sorprendente, el hecho de que los fármacos que lo bloquean sean efectivos en la psoriasis<sup>16</sup>.

Lo mismo ocurre con la IL-17, que actúa como mediador de forma directa o indirecta en múltiples escalones de la cascada inflamatoria y además lo hace de forma sinérgica con el TNF- $\alpha$ . IL-17 induce la secreción de CCL20, que recluta otras células inflamatorias (receptores de quimiocinas, células dendríticas y células Th17) manteniendo los circuitos patogénicos. Además, IL-17 induce la secreción de proteínas S-100 y  $\beta$  defensinas, y la expresión de moléculas que atraen neutrófilos al foco inflamatorio (CXCL1, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL8) contribuyendo al mantenimiento de la inflamación en las placas<sup>19</sup>.

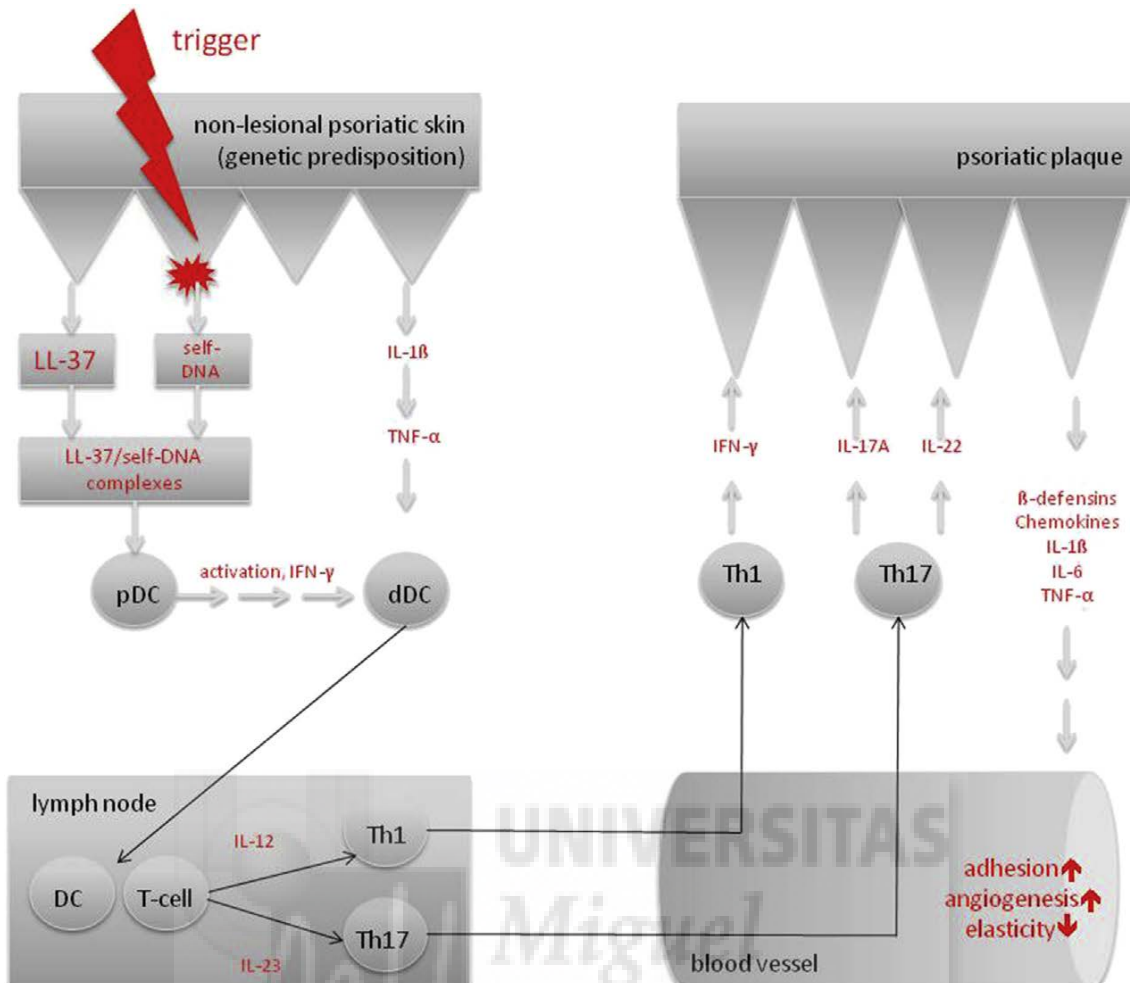


Figura 3. Imagen gráfica de la ampliamente aceptada hipótesis de la patogénesis de la psoriasis. DC: célula dendrítica; dDC: célula dendrítica dérmica; IFN: interferón; pDC célula dendrítica plasmocitoide. Tomada de Boehncke<sup>18</sup>.

Otras citocinas que podrían estar involucradas en la patogénesis de la psoriasis son la IL-31 e IL-33, puesto que se han detectado niveles elevados de las mismas en suero<sup>20</sup> y piel afectada<sup>21</sup> de los pacientes estudiados.

### 1.2.2. Factores genéticos

El hecho de que la incidencia de la psoriasis sea mayor entre los familiares de primer y segundo grado de pacientes afectados y en los gemelos monoigóticos sobre los dizigóticos, apoya el papel de la genética en la patogénesis de la enfermedad<sup>17</sup>. Sin embargo, el modo de herencia es poligénico, complejo y no del todo conocido.

Se han identificado al menos nueve locus relacionados con la enfermedad que se conocen como locus de susceptibilidad de la psoriasis del 1 al 9 (PSORS1-PSORS9). PSORS1 se relaciona con un 35-50% de los casos de herencia de la psoriasis y los estudios lo localizan en el complejo mayor de histocompatibilidad del brazo corto del cromosoma 6. Los datos actuales afirman que HLA-Cw6 es el

alelo de susceptibilidad para la psoriasis situado en PSORS1<sup>22</sup>.

Los estudios demuestran que las variantes clínicas de la psoriasis son genéticamente heterogéneas. Así como la psoriasis en gotas y la psoriasis vulgar de inicio temprano o psoriasis tipo I se asocian con PSORS1, no lo hacen ni la psoriasis vulgar de aparición tardía o psoriasis tipo II ni la pustulosis palmoplantar<sup>22,23</sup>.

Estudios genéticos también han identificado genes que codifican una región de la IL-12 y el receptor de la IL-23 como indicadores de mayor riesgo de psoriasis y artritis psoriásica<sup>24</sup>, hecho que evidencia el vínculo entre la genética y la inmunidad. Es más, los estudios genómicos en psoriasis han identificado principalmente genes relacionados con la inmunidad<sup>25</sup>.

### **1.2.3. Papel de la microvasculatura**

En la psoriasis la microcirculación se caracteriza por vasos tortuosos y porosos que facilitan la migración leucocitaria hacia la piel inflamada. Parece que la expresión aumentada de VEGF podría ser responsable de estos cambios<sup>17</sup>.

### **1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Clásicamente, la psoriasis, en su variante más común, **psoriasis en placas o psoriasis vulgar**, que afecta a aproximadamente un 90% de los pacientes; se manifiesta como brotes recidivantes de pápulas/placas eritematosas bien delimitadas, recubiertas de escamas de aspecto nacarado que se distribuyen de forma simétrica afectando frecuentemente al cuero cabelludo, área sacra y superficies extensoras de los miembros, preferentemente, codos y rodillas<sup>16</sup>.

Las placas suelen ser irregulares en forma, redondeadas u ovals y pueden ser escasas o coalescer cubriendo grandes superficies corporales. Cuando se localizan sobre las articulaciones o en regiones palmoplantares pueden aparecer fisuras dolorosas.





Figura 4. Paciente con psoriasis en placas que presenta lesiones de distribución simétrica.

Otros subtipos clínicos son<sup>16,26</sup>:

- **Psoriasis en gotas**, caracterizada por la aparición de lesiones redondeadas de entre 1 y 10 milímetros de diámetro de color rosado y generalmente recubiertas de una fina escama que se distribuyen de forma preferente en tronco y raíces de los miembros. Es más frecuente en pacientes jóvenes y muchas veces precedida de una infección estreptocócica de vías respiratorias superiores. Puede tratarse de la primera manifestación de la psoriasis en un individuo o por el contrario ser una exacerbación aguda de una psoriasis en placas crónica.
- **Psoriasis invertida**, afecta a los pliegues a modo de placas eritematosas y brillantes que por el efecto de la maceración y la fricción carecen de escamas. Las localizaciones comunes incluyen axilas, área genital, interglútea y mamaria.
- **Psoriasis pustulosa**, ocurre cuando las colecciones de neutrófilos en el estrato córneo son suficientemente grandes como para ser clínicamente visibles. Aparecen pústulas blanquecinas coalescentes que pueden ser localizadas (palmoplantar) o generalizadas. La variedad aguda generalizada conocida como “von Zumbusch” es una forma severa e infrecuente que se acompaña de un cuadro sistémico con fiebre y afectación del estado general.
- **Psoriasis eritrodérmica**, con afectación extensa del tegumento en la que prima el eritema sobre la descamación y que se asocia con clínica sistémica acompañante como fiebre y mal estado general. Cualquier forma de psoriasis puede derivar en una eritrodermia y suponer un riesgo vital.

Es importante destacar que hasta un 80% de los pacientes tiene alteraciones ungueales en algún

momento del curso de la enfermedad que producen dolor y pérdida de destreza manual, lo que conlleva una intensa afectación de las actividades diarias y de la imagen personal, además del consiguiente estrés psicológico<sup>27</sup>.

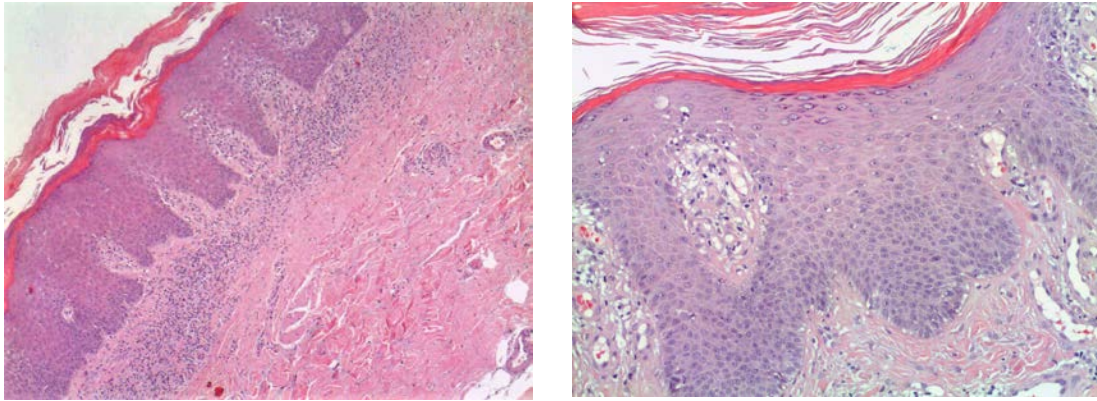
Los cambios iniciales incluyen *pitting* y decoloración amarillenta del lecho que se conoce como mancha de aceite. Con el tiempo se produce una onicolisis distal y una hiperqueratosis subungueal potencialmente invalidante<sup>27</sup>.



Figura 5. Paciente con psoriasis ungueal: Se aprecia onicolisis distal, mancha de aceite y *pitting*.

La psoriasis ungueal puede ser un signo de formas severas de la enfermedad, incluyendo la artritis psoriásica<sup>27</sup>.

La imagen histológica típica de la psoriasis en placas es la de una hiperplasia epidérmica psoriasiforme con paraqueratosis y acúmulos de neutrófilos en la capa córnea, hipogranulosis, pústulas espongiiformes y un infiltrado de linfocitos y neutrófilos en epidermis y dermis junto con un aumento de la vascularización en las papilas dérmicas<sup>26</sup>.



Figuras 6 y 7. Imágenes del estudio histológico de una biopsia de una placa de psoriasis. En la imagen macroscópica se observa una hiperplasia epidérmica psoriasiforme con paraqueratosis y un infiltrado dérmico. En la imagen de detalle se aprecia la hipogranulosis y el aumento de vascularización de las papilas dérmicas.

Las lesiones de psoriasis además, pueden ser sintomáticas. Estos síntomas son experiencias subjetivas que pueden variar a lo largo del tiempo y entre ellas se describen el prurito, la descamación y/o el dolor. Aunque en la práctica clínica diaria sabemos que la psoriasis puede picar, doler, descamar e incluso sangrar, muy pocos estudios se centran en la cuantificación de estos síntomas y su mecanismo de acción y hay muy poca información referente a las diferencias entre los distintos tipos de psoriasis.

A pesar de que la gravedad de la psoriasis se asocia con la extensión, ésta no indica necesariamente el grado de sintomatología que experimentan los pacientes y estos síntomas pueden muchas veces ser graves, a pesar de un área afectada limitada. Sí es cierto, que hay estudios que han encontrado que la mayor gravedad de la enfermedad se asocia con mayor nivel de gravedad de los síntomas<sup>28</sup>.

#### **1.4. COMORBILIDADES**

Tomando como referencia la prevalencia en la población general, se ha demostrado que los pacientes con psoriasis tienen un mayor riesgo de desarrollar otros problemas de salud que pueden ser graves y tienen un peso considerable en la morbilidad y mortalidad de los afectados<sup>29</sup>. Todo esto implica un elevado consumo de fármacos y una reducción de la esperanza de vida principalmente a costa de las enfermedades cardiovasculares que Abuabara y cols. han cifrado en unos 5 años<sup>30</sup>.

La asociación con algunas de estas enfermedades puede explicarse recurriendo a la genética, y aunque la función de muchos de los genes que comparten es todavía desconocida, gran parte de ellos tiene un destacado papel en la inmunidad, tanto innata como adaptativa<sup>25</sup>. Por lo tanto es probable que una susceptibilidad genética y unas vías inflamatorias compartidas estén en la base de esta asociación; si bien, el tratamiento o unos factores de riesgo compartidos también podrían explicar

algunas de estas asociaciones.

Entre ellas destacan la artritis psoriásica, la enfermedad de Crohn, el síndrome metabólico y sus componentes (diabetes/resistencia a la insulina, dislipemia, HTA y obesidad), enfermedades cardiovasculares, cáncer y patología psiquiátrica<sup>31,32,33</sup>. A esta lista van añadiéndose nuevas patologías como la insuficiencia renal crónica, el hígado graso no alcohólico, la apnea obstructiva del sueño, el síndrome de las piernas cansadas<sup>34</sup>, las alteraciones de la articulación temporomandibular<sup>35</sup> y la disfunción sexual y eréctil<sup>36,37</sup>.

Tabla 1.2 Comorbilidades de la psoriasis. Traducido y adaptado de Oliveira y cols<sup>32</sup>.

<b>Clásicas</b>	Artritis psoriásica Enfermedad inflamatoria intestinal
<b>Emergentes</b>	Trastornos psiquiátricos Uveítis Síndrome metabólico y sus componentes Enfermedad cardiovascular Arterioesclerosis Hígado graso no alcohólico Linfoma Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Enfermedad celíaca Osteoporosis Enfermedad de Parkinson Disfunción eréctil
<b>Relacionadas con el estilo de vida</b>	Alcoholismo Tabaquismo Ansiedad
<b>Relacionadas con el tratamiento</b>	Dislipemia (acitretina, ciclosporina) Nefrotoxicidad (ciclosporina) HTA (ciclosporina) Hepatotoxicidad (metotrexato, acitretino) Cáncer de piel (PUVA)

### 1.4.1. Artritis psoriásica

Se trata una artropatía crónica inflamatoria y progresiva que puede afectar al esqueleto axial o las articulaciones periféricas. Se ha descrito una prevalencia de hasta el 30%<sup>38</sup> entre los pacientes psoriásicos y puede ser potencialmente invalidante. En un estudio realizado en España y Portugal en el que se reclutaron 3.320 pacientes con psoriasis moderada-grave, un 12,8% asociaba artropatía diagnosticada y un 7,6% una sospecha de artropatía pendiente de diagnóstico<sup>39</sup>.

En la mayor parte de los casos (80%) la enfermedad cutánea precede a la articular en aproximadamente una década<sup>38</sup> y por ello es importante su despistaje en nuestras consultas para evitar la destrucción articular y la pérdida de función que conlleva. Existen varias herramientas de screening entre las que se encuentran el *psoriatic arthritis screening and evaluation questionnaire* (PASE), el *Toronto psoriatic arthritis screening questionnaire* (ToPAS) y el *psoriasis epidemiology screening tool* (PEST). Son cuestionarios sencillos y breves que muestran una sensibilidad alta y similar entre ellos<sup>40</sup>.

### 1.4.2. El síndrome metabólico y sus componentes

Se denomina síndrome metabólico al conjunto de alteraciones metabólicas constituido por la obesidad de distribución central, la disminución de las concentraciones del colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad (HDL), la elevación de las concentraciones de triglicéridos, el aumento de la tensión arterial y la hiperglucemia, y que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular o DM tipo 2<sup>41</sup>.

Los criterios diagnósticos se muestran en la tabla 3. Su prevalencia en la población europea no diabética se ha estimado en el 15%<sup>42</sup>.

Tabla 1.3. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico según la definición del *Third report of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP ATPIII)<sup>43</sup>.

Medida	Puntos de corte
1. Circunferencia abdominal aumentada	>88 cm en mujeres y >102 cm en varones
2. Aumento de los TG (o estar en tratamiento)	≥150 mg/dl
3. Disminución del HDL (o estar en tratamiento)	<50 mg/dl en mujeres y <40 mg/dl en varones
4. Elevación de la TA (o estar en tratamiento)	TA sistólica ≥ 130 y/o TA diastólica ≥ 85
5. Hiperglucemia en ayunas (o estar en tratamiento)	≥ 100 mg/dl

El paciente debe cumplir al menos 3 de ellos para ser diagnosticado.

El síndrome metabólico se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Múltiples estudios epidemiológicos llevados a cabo en distintos países demuestran la elevada prevalencia en pacientes con psoriasis. Augustin y cols. analizando una base de datos de 1.300.000 pacientes alemanes, encontraron que el síndrome metabólico era prácticamente tres veces más frecuente entre los pacientes psoriásicos<sup>44</sup>.

Un estudio en población estadounidense dentro del *National Health and Nutrition Examination Survey* que se llevó a cabo entre 2003 y 2006 detectó una prevalencia del 40% entre los casos de psoriasis frente a 23% en los controles con una OR de 2,16 y 1,96 en los estudio univariado y multivariado respectivamente, siendo el factor más común la obesidad abdominal<sup>45</sup>.

También en el Reino Unido se ha encontrado esta asociación en un estudio poblacional a gran escala, y además, se encontró un incremento de la OR (de 1,22 a 1,98) en relación con la gravedad de la psoriasis<sup>46</sup>.

En nuestro ámbito nacional también se ha encontrado una prevalencia aumentada de factores de riesgo cardiovascular en pacientes psoriásicos respecto a la población general. En un estudio trasversal llevado a cabo en varios hospitales españoles, alrededor de un 80% de los pacientes mostró al menos un factor riesgo y su prevalencia aumentaba en pacientes con artritis y enfermedad cutánea más severa sin encontrarse diferencia por sexos. Las anomalías más frecuentes fueron la obesidad abdominal y la elevación de la TA. Más de un 20% de los pacientes ya había padecido un evento cardiovascular y sin embargo, curiosamente solo la mitad de los que tenían factores de riesgo llevaban fármacos para tratarlos<sup>47</sup>.

Koebnick y cols. realizan un estudio en niños obesos y con sobrepeso y demuestran la asociación de la psoriasis con la concentración de lípidos plasmáticos en estos pacientes, concluyendo, que la asociación de la psoriasis con el síndrome metabólico no solo está presente, si no que se inicia de forma temprana en el curso de la enfermedad<sup>48</sup>.

### **1.4.3. Enfermedad cardiovascular**

Las enfermedades cardiovasculares suponen en la actualidad la primera causa de muerte en nuestro país, fundamentalmente la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. La elevada prevalencia de ciertos factores de riesgo modificables en nuestros pacientes psoriásicos nos obliga a hacer un despistaje de los mismos, bien de forma directa o indirecta a través de sus médicos de Atención Primaria de cara a prevenir esta morbimortalidad aumentada.

En un estudio de cohortes en el que participaron 3.603 pacientes con psoriasis severa y 14.330 controles se observó un mayor riesgo absoluto de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y muerte de causa cardiovascular en los psoriásicos. Tras ajustar por factores de riesgo cardiovascular, la psoriasis grave seguía suponiendo un factor de riesgo para estos eventos<sup>49</sup>.

En un meta-análisis en el que se incluyó bibliografía al respecto publicada en lengua inglesa entre 1.980 y 2012, se encontró una asociación significativa de la psoriasis leve con un mayor riesgo de infarto de miocardio (RR 1.29) y accidente cerebrovascular isquémico (RR 1,12), mientras que en la asociación con la psoriasis severa se encontraron mayores RR (1,70 y 1,56 respectivamente) y además un riesgo aumentado de muerte de causa cardiovascular (RR 1,39)<sup>50</sup>.

En un estudio observacional con 3.236 psoriásicos y 2.500 controles se detectó una mayor prevalencia DM, HTA, dislipemia y tabaquismo en los pacientes con psoriasis y además, de enfermedad coronaria isquémica, enfermedades cerebrovasculares, enfermedad vascular periférica y arterioesclerosis tras controlar los factores de riesgo. La psoriasis demostró ser un factor de riesgo independiente para la mortalidad<sup>51</sup>.

Para explicar este aumento de la mortalidad de causa vascular se ha propuesto el término de **“marcha psoriásica”**<sup>40</sup>. Este concepto hipotetiza que la psoriasis no es solo una enfermedad cutánea, sino que supone un estado de inflamación sistémica que comparte mecanismos patogénicos con otras enfermedades inflamatorias crónicas.

Las células inmunitarias y las citocinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-17, IL-23,...) contribuyen tanto a la formación de las placas de psoriasis como a las de ateroma. Estas citocinas inducen resistencia a la insulina que a su vez reduce la liberación de factores vasodilatadores como el óxido nítrico produciendo rigidez arterial, disfunción endotelial y aumento de la expresión de moléculas de adhesión que finalmente llevará a la formación de la placa de ateroma.

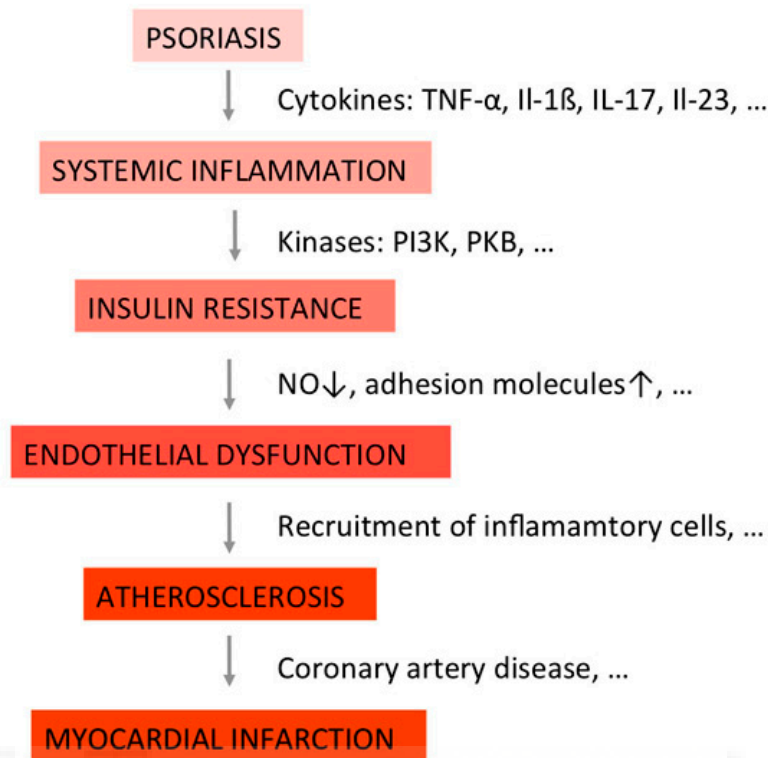


Figura 8. El concepto de “marcha psoriásica”. Tomado de Boehncke y cols<sup>52</sup>.

Otro mecanismo que apoya esta hipótesis es la detección elevada de marcadores de inflamación en sangre de pacientes con psoriasis y su correlación con la gravedad de la enfermedad. Así, la PCR que es un marcador de inflamación sistémica y se asocia con la arterioesclerosis y las ECV, se ha encontrado elevada en pacientes con psoriasis en un reciente metaanálisis llevado a cabo por Beygi<sup>53</sup>.

Conocidos estos datos, se nos plantea la pregunta de si los pacientes psoriásicos en tratamiento sistémico podrían beneficiarse del efecto “protector” de ciertos fármacos que inhiben moléculas de las vías inflamatorias compartidas por la psoriasis y la enfermedad cardiovascular, y de hecho, datos recientes de la literatura parecen apoyar este beneficio en el caso del metotrexato y los fármacos anti-TNF<sup>54,55</sup>. Sin embargo, son necesarios más estudios a largo plazo, randomizados y controlados con placebo, con estos y otros medicamentos, para llegar a resultados concluyentes.

#### 1.4.3.1. Medida del riesgo cardiovascular

Como hemos descrito previamente, está ampliamente aceptado el hecho de que la edad, el sexo, la HTA, el tabaco, la dislipemia y la DM son importantes factores de riesgo para el desarrollo de ECV y



que estos factores interaccionan potenciando el riesgo cardiovascular. Estos conocimientos han llevado al desarrollo de algoritmos de predicción de riesgo, como la ecuación de Framingham<sup>56</sup> o las tablas de SCORE<sup>57</sup>, que pueden utilizarse por los médicos de Atención Primaria para evaluar el riesgo individual de los pacientes de desarrollar ECV arterioesclerótica o alguno de sus componentes (enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica o fallo cardíaco) y de esta forma, guiarlos en el tratamiento de los factores de riesgo y la prevención de la ECV.

Dado el potencial riesgo de los pacientes psoriásicos, los dermatólogos podríamos beneficiarnos de estas herramientas y tras la evaluación dirigir a nuestros pacientes al control de sus factores de riesgo, bien de forma directa, en la medida de nuestras posibilidades o indirecta remitiéndolos a su médico de Atención Primaria u otros especialistas.

### **1.5. CRITERIOS DE GRAVEDAD**

Se han propuesto una amplia variedad de sistemas de medición de la gravedad de la psoriasis. Naldi y cols.<sup>58</sup> encuentran más de cuarenta en su revisión de ensayos clínicos publicados entre 1997 y 2000; lo que demuestra que no existe un consenso acerca de cuál de ellas es la más adecuada. Además, las propiedades psicométricas de esas escalas no han sido en muchas ocasiones estudiadas en profundidad.

A esto hay que añadir que, la gravedad de la psoriasis parece ser multidimensional y no hay ningún instrumento capaz de valorar todas sus dimensiones, entre las que se encuentran, además de las lesiones propias de la enfermedad, la afectación de la calidad de vida y las comorbilidades asociadas<sup>59</sup>.

La EMA y la FDA consideran el PASI, BSA y PGA como medidas válidas para la valoración de la gravedad clínica de la psoriasis en el contexto de ensayos clínicos. Estos índices son además los más utilizados para definir la gravedad de la psoriasis en la práctica clínica habitual<sup>60</sup>.

#### **1.5.1. Superficie corporal afecta o BSA**

Es el porcentaje de la superficie corporal que está afectado por la enfermedad. Puede calcularse de dos modos, bien mediante la “regla de los nueve”, en la que cada una de las siguientes áreas supondría un 9% del total: cabeza y el cuello, tórax, abdomen, espalda superior, espalda inferior, glúteos, cada muslo, cada pierna y cada extremidad superior. O bien calculando el número de palmas, incluyendo los dedos en posición cerrada, del propio paciente que cubrirían la extensión de la psoriasis, puesto que se considera que el área de la palma de una persona supone aproximadamente el 1% de su superficie corporal. Este último es el método empleado para la medición de la superficie

corporal afecta en el presente estudio.

Este índice ha sido y es ampliamente utilizado a pesar del bajo nivel de validación y la elevada variabilidad interobservador<sup>59</sup>.

Según un reciente trabajo del *National Psoriasis Foundation*, es el instrumento preferido por la mayoría de los expertos estadounidenses para la valoración de la respuesta terapéutica, puesto que lo consideran el más práctico y apropiado, aunque los pacientes alertan sobre la falta de información que proporciona en lo referente a la localización, síntomas, comorbilidades y calidad de vida<sup>61</sup>.

### **1.5.2. Índice de gravedad y área de la psoriasis o PASI**

Se trata de un método objetivo que se comenzó a aplicar en los años 70<sup>62</sup> para valorar la respuesta clínica de un retinoide en un ensayo clínico. Desde entonces su uso se ha extendido tanto dentro de la investigación como en la práctica clínica habitual ante la necesidad de un método objetivo de valoración de la enfermedad.

Se obtiene al combinar en una fórmula matemática el valor que el médico especialista otorga a cuatro parámetros de la enfermedad: eritema, infiltración, descamación y superficie afectada (Anexo II). La puntuación oscila entre 0 y 72 y se considera que una psoriasis es moderada-severa cuando su valor está por encima de 10<sup>63,64</sup>. Si bien hay autores que consideran una psoriasis moderada a aquella con PASI mayor de 7 y grave cuando el PASI es mayor de 12<sup>65</sup>.

Es una herramienta completa, válida, fiable y reproducible con una amplia aceptación entre los profesionales, considerada por muchos como el *gold standard* para la valoración de la gravedad de la psoriasis<sup>66,67</sup>.

Para la evaluación de los tratamientos en investigación se han desarrollado los conceptos de PASI50, PASI75, PASI90 y PASI100. Cada uno de ellos indica numéricamente el porcentaje de beneficio obtenido por un paciente tras un período de tratamiento, respecto al PASI al inicio del mismo. A pesar de que lo deseable es un aclaramiento completo de las lesiones, el PASI75 es considerado como un objetivo práctico y realista y es hasta el momento el recomendado por las guías europeas para valoración tras un período de tiempo variable según el fármaco testado, que varía de 10 a 24 semanas<sup>68,26</sup>. Si bien, dada la alta efectividad de los fármacos recientemente comercializados, ya muchos estudios consideran en sus resultados el PASI90 e incluso el PASI100. Una respuesta PASI50 se considera la mínima útil como objetivo terapéutico y una inferior sería indicación de cambio en el manejo<sup>68</sup>.

Como limitaciones cabría destacar que es difícil de interpretar por no ser una escala lineal y que tiene

escasa sensibilidad en su extremo inferior y sin embargo, resulta redundante en su mitad superior. Además no evalúa ciertas localizaciones (uñas, genitales), la sintomatología ni las comorbilidades<sup>59</sup>.

### **1.5.3. Valoración global estática por el médico o sPGA**

Tras el PASI, el sistema más frecuentemente empleado para medir la gravedad de la psoriasis en investigación ha sido el *Psoriasis Global Assessment* (PGA) o *Investigator's Global Assessment* (IGA)<sup>66,69,26</sup>.

Existen dos tipos de PGA, una forma dinámica y una estática. La primera se utiliza para valorar la mejoría en relación con el estado basal, mientras que la segunda, mide la valoración que el clínico da a la gravedad de la enfermedad en un punto determinado de la evolución y no depende de la recogida de datos basales, evitando por lo tanto potenciales sesgos de memoria. Por esta razón, el PGA estático (sPGA) se ha convertido en el estándar y es la versión preferida para su uso en ensayos clínicos y también, por las autoridades sanitarias<sup>70</sup>. Su cálculo se detalla en el anexo III.

En el sPGA se evalúa la psoriasis en base a las características de las placas en cuanto a su grado de eritema, descamación e infiltración. El investigador asigna una única cifra que estima la gravedad de la enfermedad en su conjunto, y que típicamente se puntúa en una escala de 6 o 7 puntos que va desde 0 (sin lesiones) a 5 (grave) o a 6 (muy grave)<sup>26,70,71</sup>; aunque hay variantes, como el IGA modificado 2011 en el que la escala es de 5 puntos (0-4) y se ha desarrollado en un intento de simplificación para su uso en investigación<sup>70</sup>.

EL sPGA evalúa la gravedad de la enfermedad de una forma más intuitiva que el PASI, su resultado, aunque menos objetivo, es más fácil de entender y, la correlación entre ambas es elevada. Su variabilidad interobservador es baja y su validez interna buena<sup>59,66,69</sup>. Cabe destacar, que en la mayor parte de sus versiones no se valora la morfología de las placas ni la superficie corporal afectada<sup>66</sup>. De ahí que, generalmente su cálculo se acompañe de la estimación del BSA, ya que dan información complementaria.

La FDA y la EMA recomiendan el uso del PASI y el IGA/ sPGA de forma conjunta para evaluar la eficacia terapéutica de los nuevos agentes farmacológicos.

### **1.5.4. Escala de calidad de vida en Dermatología o DLQI**

En dermatología, el estudio de la calidad de vida tiene un significado importante, puesto que muchas enfermedades cutáneas son crónicas y suponen una carga para los pacientes, que deben habituarse a vivir con ellas.

La escala DLQI, fue desarrollada por Finlay y Khan<sup>72</sup> en Gran Bretaña en 1994, en respuesta a la necesidad de una medida simple, compacta y aplicable a pacientes con cualquier enfermedad cutánea. En su trabajo describen el desarrollo, uso preliminar y test de fiabilidad, de este, en aquel momento, nuevo instrumento para valorar el impacto de las enfermedades cutáneas en la calidad de vida de los pacientes.

Desde entonces, este índice ha sido ampliamente utilizado en nuestro entorno con este fin, como se demuestra en una revisión sobre su uso desde su descripción hasta 2007<sup>73</sup>. En ella se describe su disponibilidad en cincuenta y cinco idiomas, su uso en treinta y tres enfermedades cutáneas diferentes y en treinta y dos países. Hasta 2007, doscientos setenta y dos artículos incluían el DLQI. Algunos son estudios psicométricos, otros epidemiológicos, ensayos clínicos, estudios de práctica clínica o de intervención terapéutica. En muchos de ellos se evalúan los aspectos psicométricos de esta escala en términos de validez, fiabilidad, respuesta al cambio y la diferencia clínica mínima importante o mínimo cambio en la puntuación que se considera clínicamente relevante.

EL DLQI es la escala más utilizada en los ensayos clínicos con fármacos biológicos; encontrándose como uno de los objetivos de los estudios en treinta y nueve ensayos hasta finales de 2014<sup>74</sup>. Probablemente, su simplicidad, la facilidad para completarla en tan solo dos minutos de media y sin ayuda externa y su uso cada vez más extendido en las guías nacionales de tratamiento de la psoriasis, facilitan esta amplia utilización.

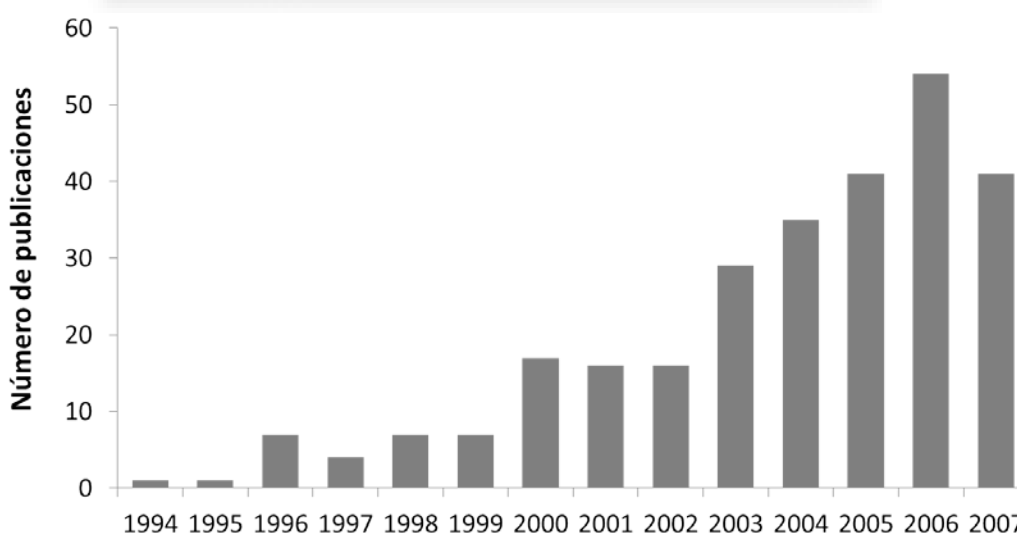


Figura 9. Número de publicaciones que incluyen el DLQI entre 1994 y 2007. Tomado de Basra y cols.<sup>75</sup>.

EL DLQI, no está, sin embargo, exento de limitaciones. Se describen algunas de ellas, sobre todo en lo relativo a la baja representación de aspectos emocionales y a su unidimensionalidad; que implica que todos los ítems que componen la escala, miden exactamente el mismo concepto<sup>76,73</sup>.

El DQLI fue traducido y adaptado transculturalmente a nuestro idioma por de Tiedra y cols.<sup>77</sup> y más tarde, Badia y cols.<sup>78</sup> confirman su factibilidad, validez clínica, fiabilidad y sensibilidad al cambio en pacientes con eccema y psoriasis. La versión española consta, al igual que la original, de 10 puntos, cuyo marco temporal abarca los siete últimos días. Cada una de las preguntas incluye una escala tipo Likert con cuatro posibles respuestas: muchísimo, mucho, un poco y en absoluto, con puntuaciones de 3, 2, 1 y 0, respectivamente, y una quinta opción: “no procede” (Anexo V). Las áreas evaluadas son:

- Síntomas y percepciones (puntos 1 y 2)
- Actividades diarias (puntos 3 y 4),
- Ocio (puntos 5 y 6)
- Trabajo/estudio (punto 7)
- Relaciones interpersonales, que incluían la sexualidad (puntos 8 y 9)
- Tratamiento (punto 10)

La puntuación final se obtiene con la suma de la puntuación de cada apartado y puede oscilar entre 0 (mínimo impacto en la calidad de vida) y 30 puntos (máximo impacto).

En 1995, Lewis-Jones and Finlay<sup>79</sup> desarrollaron el *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) partiendo del cuestionario previamente desarrollado para adultos. Fue la primera herramienta diseñada específicamente para la valoración de la calidad de vida en niños con patología dermatológica y consta del mismo número de ítems que el cuestionario del que proviene. Su puntuación máxima también es 30.

El DLQI ha sido categorizado de la siguiente manera según el efecto en la calidad de vida de la enfermedad<sup>80</sup>:

- 0 - 1: Sin efecto
- 2 - 5: Efecto leve
- 6 - 10: Efecto moderado
- 11 - 20: Efecto grave

- 21 - 30: Efecto muy grave

Considerando esta clasificación el mínimo objetivo terapéutico debe ser DLQI < 5 y el deseable DLQI 0 - 1<sup>68</sup>.

### 1.5.5. Definición de gravedad

Los factores que definen el concepto de gravedad van a ser diferentes según quién lo evalúe. Los pacientes, clínicos, investigadores y organizaciones sanitarias considerarán aspectos distintos. Así, desde el punto de vista del paciente la psoriasis será severa si afecta a su trabajo o actividades diarias, a sus relaciones sociales, si produce vergüenza o ansiedad o si le pica o duele. En cambio, el dermatólogo enfocará más su atención en las lesiones, la extensión, la afectación del paciente o la presencia de formas eritrodérmicas, pustulosas o rápidamente progresivas. En el área de la investigación, la gravedad se busca en los signos clínicos como áreas afectas, grado de eritema, grosor o descamación. Las autoridades sanitarias siempre tendrán en cuenta las repercusiones económicas directas o indirectas.

Según el último documento de consenso para la evaluación y el tratamiento de la psoriasis moderada-severa del Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología<sup>63</sup>, basándose en observaciones de la práctica clínica, los expertos clasifican la psoriasis en dos categorías en función de su gravedad: leve y moderada-severa. Según este grupo la gravedad se define en función del PASI, BSA y DLQI, bien de forma individual o en combinación. Estas escalas deben siempre ser administradas por la misma persona. Un resultado de PASI > 10 y/o BSA > 10 y/o DLQI > 10 es un criterio diagnóstico de psoriasis moderada-grave. Según los autores, el uso del DLQI no es imperativo y el diagnóstico puede hacerse sin este índice<sup>63</sup>.

Los criterios previamente descritos es lo que Finlay definió como la "regla de los dieces"<sup>81</sup>.

Cabe destacar que estos criterios pueden variar levemente de unos a otros autores. Así por ejemplo, algunos consideran psoriasis moderada a aquella con PASI entre 7 y 12 y grave con PASI > 12<sup>65</sup>. Igual que hay autores para los que un BSA > 5 define una psoriasis moderada-grave<sup>82</sup> mientras que la mayoría prefiere considerarla como tal si el BSA>10<sup>63,64</sup>.

También hemos de tener en cuenta que hay otras características de la enfermedad que se han considerado como definitorias de gravedad, como son la presencia de formas especiales de psoriasis (invertida, pustulosa, eritrodérmica), ciertas localizaciones de difícil manejo o la necesidad de administrar un tratamiento sistémico y que se exponen en la tabla 1.4.

Tabla 1.4. Criterios definitorios de psoriasis moderada-grave según Daudén y cols<sup>63</sup>.

1. PASI >10 o BSA >10 o DLQI >10
2. Psoriasis que requiera o haya requerido en algún momento de su evolución tratamiento sistémico (incluyendo terapia convencional, biológicos o fototerapia
3. Psoriasis eritrodérmica
4. Psoriasis pustulosa generalizada
5. Psoriasis pustulosa generalizada si asocia limitaciones funcionales o psicológicas
6. Psoriasis que afecta áreas expuestas (cara), palmas, plantas, genitales, cuero cabelludo, uñas y placas recalcitrantes, cuando hay un impacto funcional y/o psicológico en el paciente
7. Psoriasis asociada con artritis psoriásica

Solo es necesario un criterio para el diagnóstico.

Como puede evidenciarse, ninguno de estos índices o criterios tiene en cuenta la sintomatología del paciente, que en la mayoría de los casos es determinante a la hora de tomar una decisión terapéutica y a la hora de valorar la respuesta.

## **1.6. TRATAMIENTO**

Es evidente que en los últimos años se han modificado la forma de manejar la psoriasis y esto es debido a la importancia creciente que tiene la mejoría de la calidad de vida de los pacientes y al desarrollo de los nuevos y efectivos tratamientos.

Estamos redefiniendo los criterios de gravedad y los objetivos terapéuticos y buscamos para nuestros pacientes una minimización de sus riesgos médicos y una integración de sus comorbilidades en el manejo terapéutico.

Los constantes descubrimientos sobre la patogenia de la psoriasis han permitido el desarrollo de nuevos fármacos con dianas específicas, altamente eficaces, los fármacos biológicos, que se exponen en la siguiente tabla junto con las terapias tradicionales.

Tabla 1.5. Tratamientos para la psoriasis.

	Eficacia	Nivel de evidencia	A destacar
<b>Corticoides tópicos</b>	60%	1	Atrofia cutánea en su uso prolongado
<b>Derivados de la vitamina D</b>	45%	1	El más segura a largo plazo
<b>Inhibidores de la calcineurina</b>	30%	2/3	Para zonas como cara o pliegues
<b>UVB</b>	70%	2	Precisa tiempo y la dosis acumulada puede producir efectos secundarios
<b>PUVA</b>	90%	2	Precisa tiempo y la dosis acumulada puede producir efectos secundarios
<b>Acitretina</b>	15%	2	Evitar en mujeres jóvenes
<b>Ciclosporina</b>	45%	1	Recomendado uso limitado por nefrotoxicidad
<b>Metotrexato</b>	50%	2	También efectivo en artritis psoriásica
<b>Ésteres del ácido fumárico</b>	50%	2	Oral. Solo disponible en Alemania
<b>Apremilast</b>	30%	1	Oral. También efectivo en artritis psoriásica
<b>Infliximab</b>	80%	1	Muy rápido inicio de acción. Precisa tiempo y medios hospitalarios
<b>Etanercept</b>	50%	1	Efectivo en uso intermitente
<b>Adalimumab</b>	70%	1	El más usado para esta indicación
<b>Ustekinumab</b>	70%	1	Dosificación más cómoda
<b>Secukinumab</b>	80%	1	Frecuente PASI100
<b>Ixekizumab</b>	90%	1	Frecuente PASI100

La eficacia es la proporción estimada de pacientes que alcanzan al menos una mejoría del 75% en el PASI desde el inicio hasta completar la terapia a corto plazo. Traducido y adaptado de Boehncke y Schön<sup>16,83</sup>.

El hecho de que algunas de estas terapias supongan un beneficio adicional en el tratamiento de las comorbilidades y la reducción de los factores de riesgo cardiovascular basado en su efecto sobre la inflamación sistémica, está aún por demostrar. Pero lo que sí es cierto, es que el manejo diagnóstico y terapéutico debe ser multidisciplinar y atender todas las dimensiones de la psoriasis.

Para la correcta evaluación de la respuesta a los distintos tratamientos se han elaborado unos objetivos ideales, adecuados y mínimos que han de valorarse en distintos momentos de la terapia (tras inducción y a largo plazo) para considerar la continuación o cambio en la medicación. Se exponen a continuación los elaborados por el Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología<sup>63</sup>, que son los que en nuestro ámbito nacional deberíamos seguir en las



consultas, aunque difieren poco de los de otras sociedades científicas.

Tabla 1.6. Objetivos terapéuticos en la psoriasis moderada-grave. Traducido y adaptado de Daudén y cols<sup>63</sup>

<p><b>1. Objetivos terapéuticos ideales</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o PASI 90</li> <li>o <math>PGA \leq 1</math>, o afectación mínima y localizada controlable con tratamiento tópico (<math>PGA \leq 2</math> y <math>PASI &lt; 5</math>)</li> <li>o <math>DLQI \leq 1</math></li> <li>o Remisiones prolongadas sin pérdida de eficacia</li> <li>o No empeoramiento de las comorbilidades</li> </ul>
<p><b>2. Criterios de respuesta adecuada (al menos uno)</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o PASI 75</li> <li>o <math>PASI &lt; 5</math></li> <li>o <math>PGA \leq 1</math></li> <li>o <math>DLQI &lt; 5</math></li> </ul>
<p><b>3. Criterios de mínima eficacia</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o PASI 50</li> <li>o <math>PASI &lt; 50</math> si el paciente está satisfecho con el resultado</li> <li>o <math>DLQI &lt; 5</math></li> </ul>

## **1.7. PRURITO EN LA PSORIASIS**

El prurito acompaña a muchas enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo la dermatitis atópica, el eccema, el liquen plano o la psoriasis. También puede ser característico de enfermedades renales o hepáticas e incluso asociarse con la toma de algunos fármacos, enfermedades neurológicas y psiquiátricas. La evaluación del prurito está cobrando una importancia en auge desde que se conoce su impacto en la calidad de vida, que puede ser equivalente al de los síndromes de dolor crónico<sup>84</sup>.

### **1.7.1. Definición**

Si acudimos al diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, la palabra prurito deriva del latino “*pruritus*” y tiene dos acepciones. Una es “deseo persistente y excesivo de hacer algo de la mejor manera posible” y la segunda es “picazón o comezón”.

Desde el punto de vista médico, el prurito es una sensación subjetiva que desencadena el deseo irrefrenable y la necesidad de rascarse.

### 1.7.2. Prevalencia

En la mayoría de los textos dermatológicos el prurito es el único síntoma referido en la psoriasis, considerándose en la mayor parte de los casos como una complicación infrecuente, provocada por los tratamientos tópicos y desencadenada por el estado emocional del paciente. Sin embargo, algunos estudios llevados a cabo para evaluar el prurito en la psoriasis encuentran datos de prevalencia muy elevados, estimándose entre el 67 y el 98%<sup>85-93</sup>. Newbold<sup>86</sup> en 1977 describe por primera vez el prurito como un fenómeno común en la psoriasis. Gupta y cols.<sup>85</sup> ya reflejan en 1988 que el prurito es el síntoma más importante para los pacientes, a pesar de que la gravedad parece menor que en otras enfermedades pruriginosas como la dermatitis atópica.

Esta discrepancia entre creencias pasadas y la prevalencia real podría explicarse por cambios en el estilo de vida, un aumento del nivel de estrés o la exposición creciente a contaminantes del medio que podrían modular la percepción del picor. Además, al ser el prurito menos grave que en otras dermatosis, es posible que los dermatólogos en el pasado no focalizáramos nuestra atención en él<sup>87</sup>.

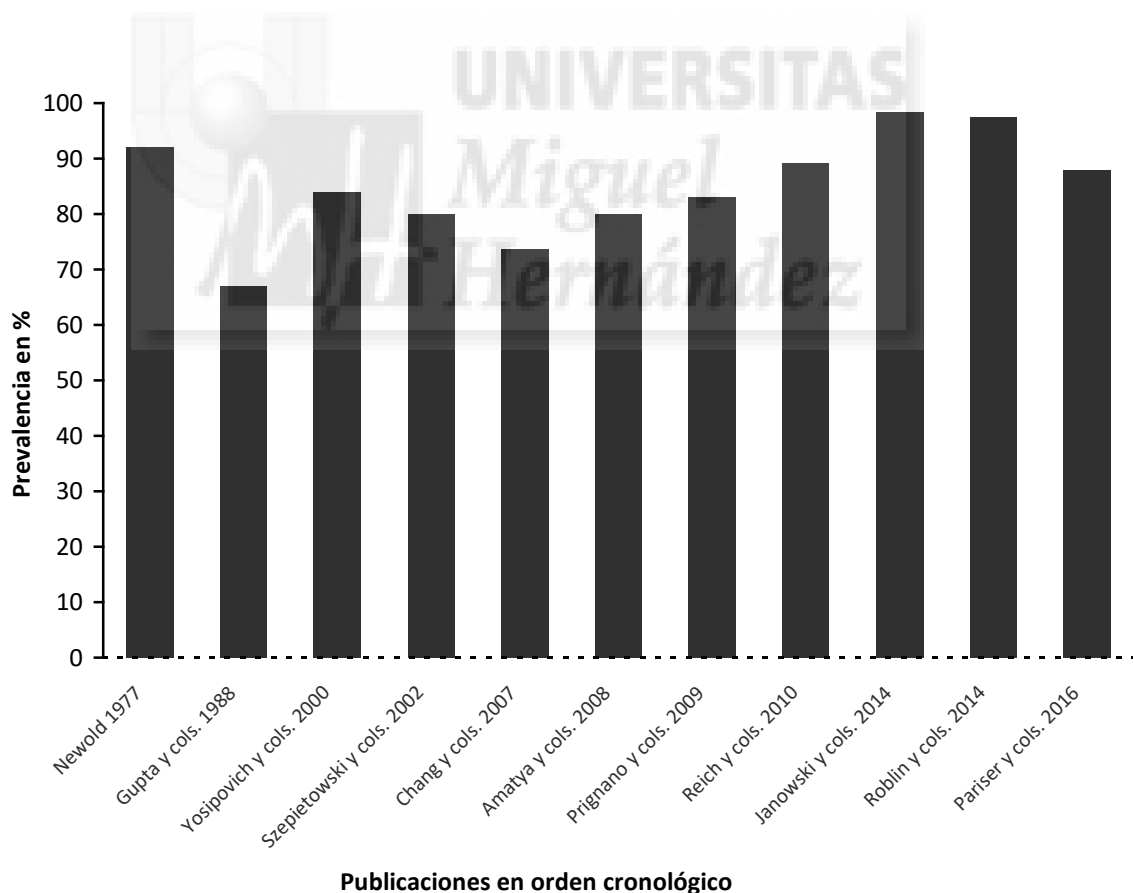


Figura 10. Prevalencia del prurito en la psoriasis según distintas publicaciones.

### 1.7.3. Características del prurito en la psoriasis

El prurito en la psoriasis suele limitarse a la zona afectada, pero muchos individuos describen este síntoma en la piel respetada y hasta un 30% refieren que es generalizado<sup>88,89</sup>. Puede afectar a cualquier área, incluidos el cuero cabelludo y los genitales donde es muy frecuentemente descrito. De hecho, en un estudio de mujeres con psoriasis en las que solo un 20% tenía afectación vulvar, más de un 50% refería algún tipo de molestia en los genitales a modo de discomfort, prurito o quemazón<sup>90</sup>.

Los pacientes utilizan distintas características para describirlo como escozor, ardor, sensación punzante, hormigueo, cosquilleo<sup>91</sup>.



Figuras 11 y 12. Imágenes de placas de psoriasis con signos de excoriación por rascado y costras.

La mayoría de los pacientes refieren una aparición diaria, de duración prolongada y más acusado durante la noche y en invierno<sup>88,91</sup>.

La intensidad del prurito en la psoriasis es generalmente moderada; si bien, debemos asumir la existencia de una variabilidad interpersonal. Su medición mediante una escala visual analógica (EVA) puntúa entre 4,2 y 6,4<sup>88,91,92</sup>. Las mujeres lo describen más frecuentemente y con mayor intensidad<sup>91,93</sup>.

Generalmente es más intenso con la aparición y extensión del brote, al tiempo que disminuye conforme las placas van desapareciendo<sup>94</sup> y, factores como el calor, el sudor, la xerosis y el estrés emocional lo exacerban, mientras que el sueño y las duchas frías lo alivian<sup>88</sup>.

En la mayor parte de los estudios la frecuencia e intensidad del prurito fue independiente de la edad, el estado civil, los antecedentes familiares de psoriasis o atopia, la ingesta de alcohol, el hábito

tabáquico, el nivel educacional y la duración de la enfermedad<sup>88,91,94</sup>.

Prignano y cols.<sup>89</sup> encuentran en su estudio transversal con 90 pacientes diagnosticados de psoriasis una relación entre la presencia e intensidad del prurito y el peso. Un 40% de los pacientes con prurito tenían sobrepeso (IMC entre 25 y 30) y un 10% eran obesos (IMC > 30) y puntuaban por encima de 7 en la EVA.

Verhoeven y cols.<sup>95</sup> afirman que los pacientes que presentan un mayor nivel de estrés diario en el mes previo al brote describen el prurito más frecuentemente y más intenso.

Aunque no todos, algunos estudios han demostrado una correlación significativa entre la intensidad del prurito y la gravedad de la enfermedad<sup>93,94,96,97</sup>. Puesto que esta correlación no ha demostrado ser muy fuerte, se especula que otros factores podrían tener un papel en el desarrollo del prurito.

#### 1.7.4. Prurito y calidad de vida

Recientemente se ha demostrado que el prurito es considerado por la mayor parte de los pacientes como el síntoma más molesto que acompaña a la psoriasis, siendo más importante que el eritema, la descamación, las alteraciones ungueales, la rigidez articular o los problemas de sueño<sup>15</sup>.

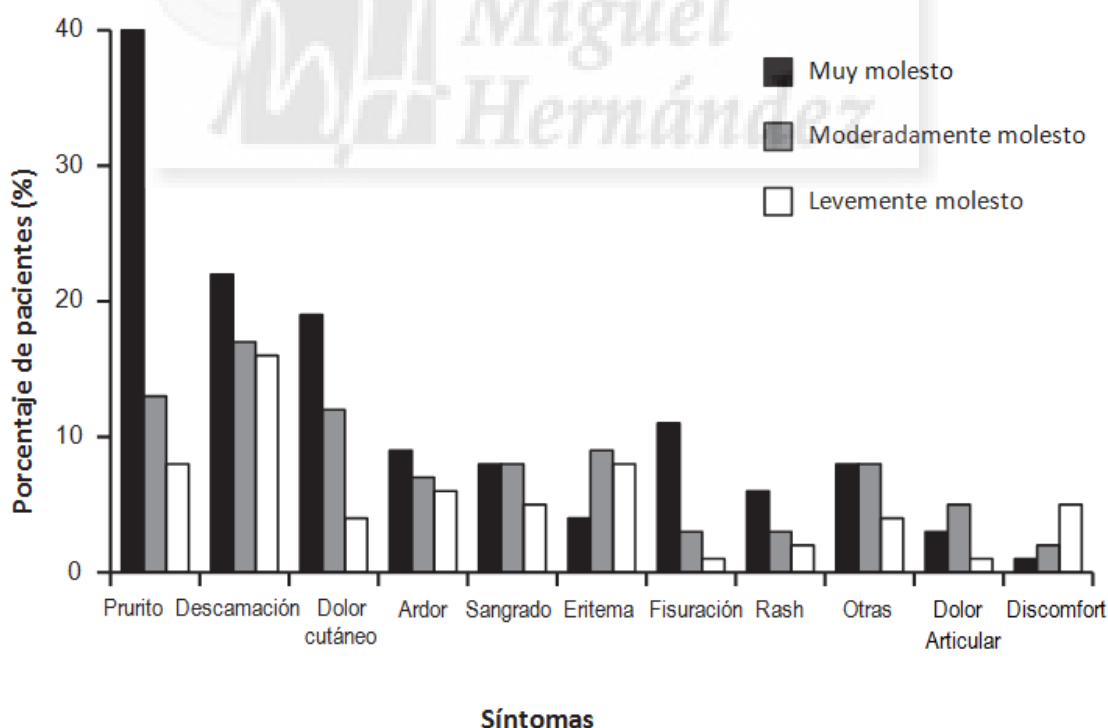


Figura 13. Ranking del grado de afectación de los síntomas en relación con el porcentaje de pacientes que lo manifiesta. Traducido y adaptado de Pariser y cols<sup>11</sup>.

Estos datos son apoyados por la encuesta MAPP, estudio poblacional multinacional que ha demostrado que el prurito es el factor que más contribuye a la gravedad de la enfermedad desde el punto de vista del paciente, y a diferencia de lo que consideramos los especialistas<sup>98,99</sup>, como se puede apreciar en la figura 14.

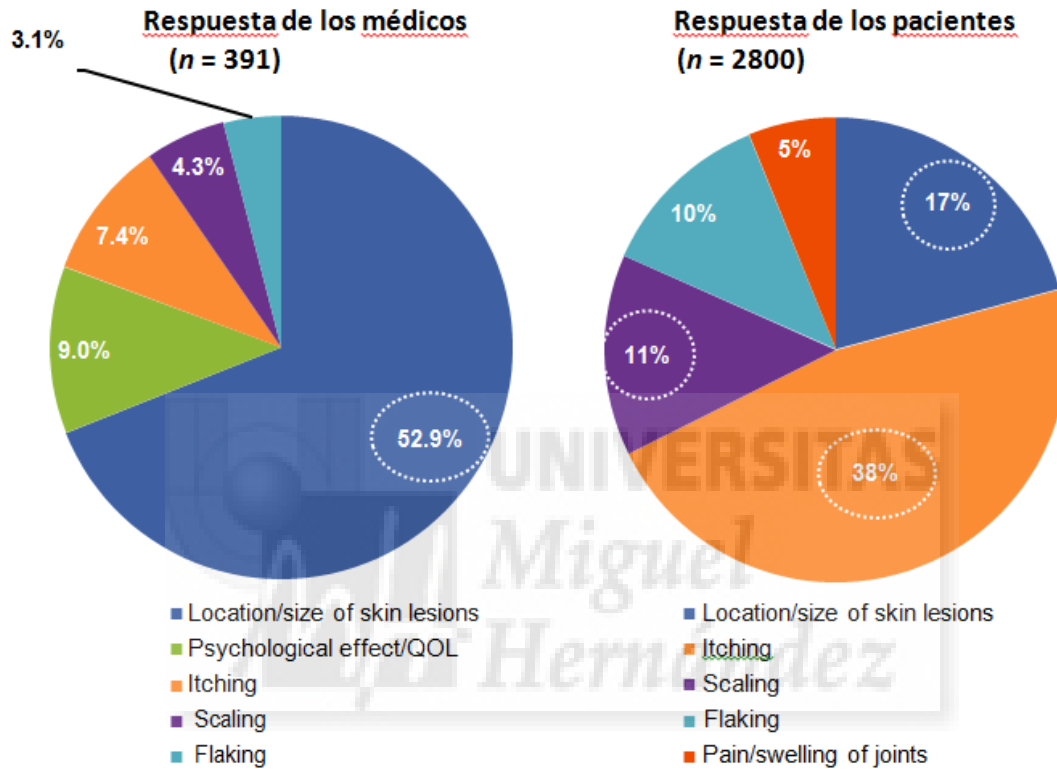


Figura 14. Gráfico que muestra los factores que más contribuyen a la gravedad de la psoriasis desde la perspectiva de los médicos y de los pacientes respectivamente. Tomado de van der Kerkhof y cols<sup>99</sup>.

Bundy y cols.<sup>100</sup> analizaron modelos de enfermedad invitando a individuos con psoriasis a escribir una carta a su enfermedad describiendo cómo les hacía sentir y pensar y cómo impactaba en su calidad de vida. Curiosamente en las cartas dominaba la palabra “prurito” a pesar de que los médicos les habían dicho que el prurito no era un síntoma típico de la enfermedad.

Amatya y cols.<sup>91</sup> documentan que la mayor parte de los pacientes considera que el prurito reduce su calidad de vida principalmente en relación con su estado de ánimo, concentración, sueño, deseo sexual y apetito.

Esta reducción en la calidad de vida se ha podido objetivar midiendo el DLQI en los pacientes con y sin prurito, ya que los primeros presentan cifras de DLQI significativamente mayores y además, éstas

se correlacionan con la intensidad del picor<sup>101</sup>.

Janowski y cols.<sup>102</sup> también confirman esta asociación altamente significativa entre la psoriasis y la calidad de vida medida con *Skindex-29*, en su estudio demuestran que cuando la gravedad de la psoriasis se introduce como una variable controlada en el análisis de correlaciones, los bajos índices de calidad de vida seguían asociándose estrechamente al prurito; lo que demuestra que la asociación entre el prurito y la calidad de vida es independiente de la gravedad de la enfermedad.

Tabla 1.7. Valoración de los ámbitos físico, funcional, emocional y del total de la calidad de vida valorada con *Skindex-29* (media  $\pm$  DE) en pacientes con distintas frecuencias de prurito. Tomado de Janowski y cols.<sup>102</sup>

<b>Prurito</b>	<b>Nunca/Raro</b>	<b>Ocasional</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Constante</b>	<b>p valor</b>
<b>Físico</b>	12,22 $\pm$ 3,52	14,87 $\pm$ 4,45	18,22 $\pm$ 3,85	20,89 $\pm$ 3,82	< 0,001
<b>Funcional</b>	31,06 $\pm$ 8,68	32,30 $\pm$ 11,67	38,63 $\pm$ 11,17	43,35 $\pm$ 10,80	< 0,001
<b>Emocional</b>	30,33 $\pm$ 7,13	30,13 $\pm$ 9,50	33,83 $\pm$ 9,27	39,67 $\pm$ 9,03	< 0,001
<b>Total</b>	73,61 $\pm$ 15,82	77,30 $\pm$ 22,65	90,67 $\pm$ 22,07	103,91 $\pm$ 21,93	< 0,001

Los pacientes con prurito también demuestran mayores tasas de depresión y la intensidad de la sintomatología psiquiátrica también se correlaciona con la intensidad del mismo<sup>85</sup>. En este sentido es importante puntualizar que la depresión puede ser más un factor predictivo que una consecuencia del prurito, puesto que puede modular su percepción, disminuyendo su umbral<sup>103</sup>. En un estudio con pacientes afectados de psoriasis moderada-grave y comorbilidad psiquiátrica, se detectó que al añadir escitalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, a la terapia antipsoriásica, se produjo una reducción significativa de la clínica ansiosodepresiva que a su vez se acompañó de una reducción del prurito<sup>104</sup>. Esto demostraría que las intervenciones psicológicas y la medicación psiquiátrica podrían mejorar la percepción de los síntomas de psoriasis y la calidad de vida de los pacientes.

Yosipovitch y cols. describen que el prurito en la psoriasis es responsable de que un 24 % de los pacientes se sienta deprimido, un 30% tenga dificultades para concentrarse, un 23% cambie sus hábitos alimenticios y un 35% refiera una afectación importante o incluso inexistencia de vida sexual<sup>88</sup>.

Además de la depresión, parece que el estrés emocional también puede influir en la gravedad del prurito percibido por parte de los pacientes, ya que la intensidad del prurito se correlaciona con el nivel de estrés emocional previo a los brotes<sup>101</sup>. Verhoeven y cols. confirman estos resultados en su estudio, en el que los pacientes con mayor cantidad de estresores diarios en las cuatro semanas

previas, describían no sólo una enfermedad más grave, sino también, mayor prurito<sup>95</sup>.

La psoriasis también se ha asociado con alteraciones del sueño. En una revisión sistemática llevada a cabo por Gupta y cols.<sup>34</sup> encuentran que la psoriasis puede producir insomnio por un mecanismo directo relacionado con el prurito y el dolor, así como por un mecanismo indirecto a través de su asociación con todas aquellas enfermedades que conllevan inflamación sistémica y que forman parte de sus comorbilidades.

También se ha demostrado una asociación estadísticamente significativa entre la mejoría del prurito y la mejoría en la puntuación total del DLQI y en cada uno de sus seis dominios tras ajustar por PASI, lo que implicaría que el prurito es un importante mediador entre la gravedad de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes. Además esto conlleva que medir la gravedad del prurito puede ser interesante a la hora de medir el éxito terapéutico<sup>105</sup>.

En el mismo sentido, Korman y cols.<sup>28</sup> concluyen que los pacientes con una enfermedad más severa, experimentan síntomas más graves (tanto prurito, como dolor o descamación) y se asocian con una mayor reducción de la calidad de vida y de la productividad laboral. Y así mismo, la mayor gravedad de los síntomas de prurito, dolor y descamación se asocian con una reducción de la productividad laboral y la actividad en general, siendo el prurito un factor a destacar, ya que es el que se asocia con más porcentaje de bajas laborales<sup>106</sup>.

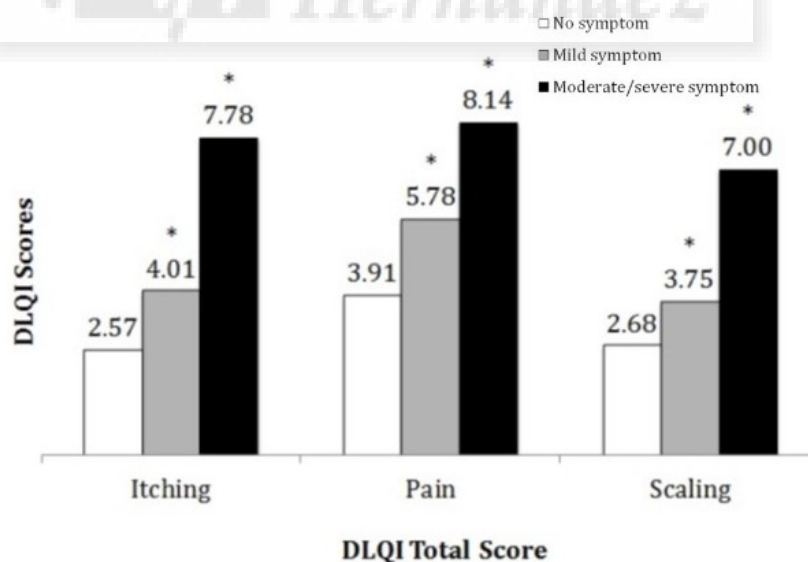


Figura 15. Puntuaciones totales en DLQI en relación a la gravedad sintomática: sin síntomas, moderados o graves (\*:  $p < 0.05$  en relación a los pacientes sin síntomas). Tomado de Korman y cols.<sup>106</sup>.

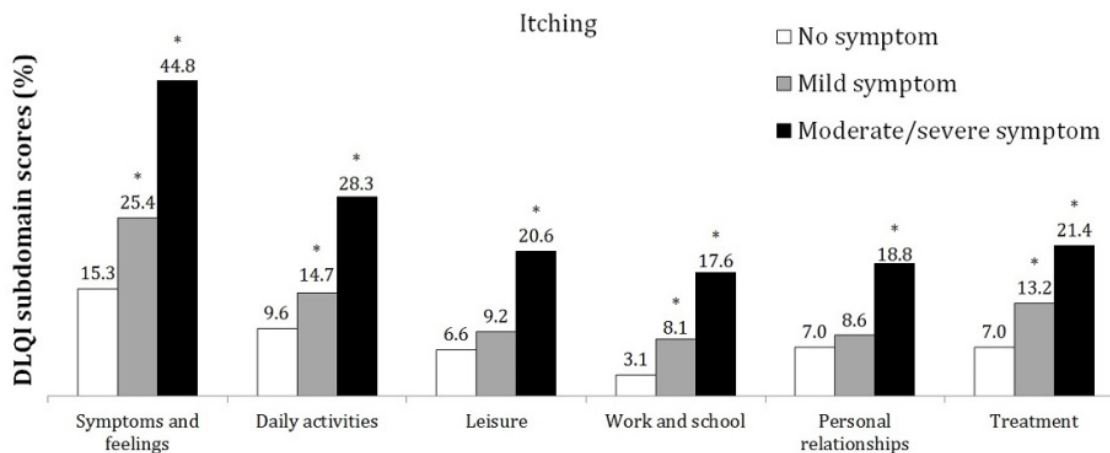


Figura 16. Puntuaciones en cada uno de los subdominios del DLQI en pacientes con psoriasis y distintos niveles de prurito (\*:  $p < 0.05$  en relación a los pacientes sin síntomas). Tomado de Korman y cols<sup>106</sup>.

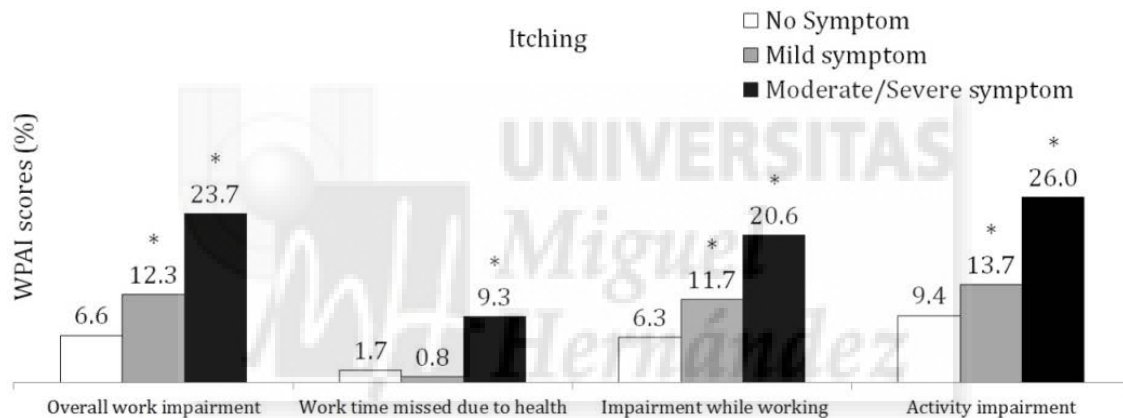


Figura 17. Puntuaciones totales en la productividad laboral según el *Work Productivity and Activity Impairment questionnaire* (WPAI) en relación a la gravedad sintomática del prurito: sin síntomas, moderados o graves (\*:  $p < 0.05$  en relación a los pacientes sin síntomas). La puntuación total va de 0 a 100% mostrando más afectación/menor productividad conforme aumenta el porcentaje. Tomado de Korman y cols<sup>106</sup>.

### 1.7.5. Fisiopatogenia del prurito

La patogénesis del prurito en la psoriasis es desconocida y hasta el momento no sabemos explicar por qué hay pacientes que lo padecen y otros que no. A pesar de la escasez de conocimientos, últimamente han aparecido estudios que intentan dilucidar el origen del mismo.

El estudio del origen del prurito en la psoriasis se ha centrado en el concepto de “inflamación neurogénica”. El papel de la relación entre el sistema nervioso, la piel y el sistema inmune en el desarrollo del prurito es apoyado por diversos estudios.

Hay una evidencia considerable de la influencia del sistema nervioso en el curso de la psoriasis. Se ha



observado un papel importante del estrés emocional tanto en el inicio como en la exacerbación de los brotes psoriásicos<sup>92</sup>. También se ha observado que la denervación cutánea como consecuencia de la cirugía puede producir el blanqueamiento de las placas (<sup>107</sup> y observación personal) y se ha descrito un caso de un paciente al cual tras la aplicación de una inyección única de toxina botulínica A se produce la desaparición de una placa resistente a otros tratamiento<sup>108</sup>. Sin embargo, el mecanismo exacto por el cual el sistema nervioso influencia la sensación de picor es desconocido.

Hay muchos posibles mediadores involucrados en la transmisión o modulación de esta sensación en la psoriasis, aunque, ninguno ha sido probado hasta el momento como causante.

Las teorías más aceptadas hablan de un desbalance en los niveles de neuropéptidos o de una alteración en la inervación de las placas psoriásicas, pero hay muchas otras posibles causas como, un aumento en la expresión local de interleucina 2, anomalías vasculares, disregulación del sistema opioide cutáneo...

A continuación se detallan los hallazgos más relevantes de la literatura sobre la patogenia del prurito en la psoriasis:

- Papel de la histamina

La histamina, como todos sabemos, es uno de los principales mediadores del prurito, sin embargo, no parece estar involucrada en el picor de la psoriasis, ya que no se ha encontrado correlación entre los niveles plasmáticos de la misma y la intensidad del prurito; ni tampoco diferencias en sus niveles plasmáticos entre pacientes con o sin prurito<sup>109</sup>.

Además, menos de una quinta parte de los pacientes a los que se les trata con antihistamínicos refieren mejoría de la sintomatología<sup>94</sup> y parece que solo aquellos de primera generación han sido efectivos por su efecto sedante<sup>110</sup>.

- Inervación anormal de la piel psoriásica

Varios autores describen un aumento de la inervación en la piel psoriásica. Nakamura y cols.<sup>111</sup> en su estudio de biopsias de piel lesional encuentran un aumento de la inervación de la epidermis y dermis superficial en pacientes psoriásicos con prurito en comparación con aquellos que no lo padecen y, postulan que esta hiperinervación podría suponer una disminución del umbral para sentir picor. El incremento de la inervación podría estar causado por el factor de crecimiento nervioso (NGF), pues estos autores encuentran un aumento de queratinocitos positivos para el NGF, un aumento del contenido de este factor de crecimiento y una expresión aumentada de su receptor de alta afinidad, denominado Trk-A (tropomyosin-

receptor kinase A) en la epidermis y en las fibras nerviosas dérmicas de los pacientes con psoriasis y prurito. Y además, señalan una correlación entre éstos y la intensidad del prurito. Chang y cols. también encuentran un aumento de la expresión de Trk-A en pacientes psoriásicos con prurito<sup>112</sup>.

Se cree que el factor de crecimiento nervioso y su receptor de alta afinidad Trk-A, juegan un papel importante en la señalización del prurito por medio del receptor TRPV1<sup>113</sup>.

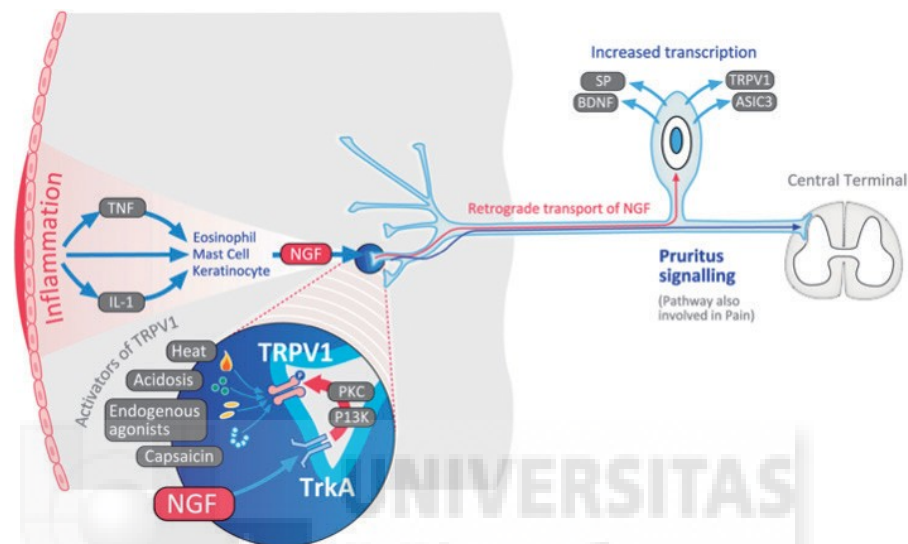


Figura 18. Papel potencial del NGF y su receptor de alta afinidad Trk-A. Se cree que estas moléculas participan en la señalización del prurito a través del receptor TRPV1 de las neuronas sensoriales localizadas en la piel de los pacientes psoriásicos<sup>113</sup>.

Kou y cols.<sup>97</sup> y Taneda y cols.<sup>114</sup> también describen un aumento del factor de crecimiento nervioso en relación con una disminución de la semaforina 3-A. Esta molécula inhibe el crecimiento de las terminaciones de las fibras nerviosas sensoriales C y este fenómeno también apoyaría la hiperinervación de este tipo de fibras nerviosas en la epidermis.

- Papel de los neuropéptidos

Hay ciertas hipótesis que apoyan que la activación del sistema nervioso central podría activar las terminaciones nerviosas sensoriales produciendo la liberación de mediadores proinflamatorios y pruritogénicos. Los neuropéptidos, pequeñas moléculas almacenadas en las terminaciones nerviosas dérmicas, con propiedades inmunomoduladoras, podrían ser algunos de estos mediadores.<sup>115</sup>

Se ha documentado una expresión, distribución y secreción alterada de varios neuropéptidos y sus receptores en la piel lesional, entre los que se encuentran: sustancia P, péptido intestinal

vasoactivo, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, somatostatina, beta-endorfina y polipéptido activador de la adenilato ciclasa hipofisiaria. Estas sustancias poseen propiedades inmunomoduladoras entre las que se encuentran: la activación de células dendríticas, linfocitos, macrófagos y neutrófilos; la estimulación de la proliferación de queratinocitos; la degranulación de mastocitos; la estimulación de la angiogénesis y la modulación de la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales.<sup>116</sup>. Los neuropéptidos en la piel pueden ser liberados de las terminaciones nerviosas dérmicas, pero también pueden ser producidos y liberados por algunas células como los mastocitos.

De nuevo, Nakamura y cols.<sup>111</sup> demuestran que esa expresión alterada de neuropéptidos está en relación directa con el prurito, ya que, encuentran un aumento significativo de las terminaciones nerviosas sustancia P positivas en las lesiones de pacientes que sufren prurito. Amatya y cols.<sup>117</sup> también encuentran una relación entre la intensidad del prurito y el número de fibras nerviosas sustancia P positivas. Chang y cols.<sup>96</sup> encuentran expresiones más altas de receptores de sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina en los queratinocitos de las placas de psoriasis de los pacientes que padecen prurito. Además, se han encontrado niveles plasmáticos de péptido relacionado con el gen de la calcitonina más elevados en pacientes con prurito, y esto se correlaciona con la intensidad del mismo en grupos seleccionados de individuos con psoriasis. Reich y cols.<sup>118</sup> encuentran niveles plasmáticos de neuropéptido Y inferiores en pacientes psoriásicos con prurito que en aquellos que no lo padecen, sugiriendo un papel de este otro neuropéptido. En su estudio, no se encontró una diferencia significativa entre los niveles plasmáticos de sustancia P, péptido intestinal vasoactivo y proteína relacionada con el gen de la calcitonina, aunque se observó una tendencia hacia menores niveles plasmáticos de los dos primeros y sí se demostró una significativa correlación negativa entre estos niveles y la gravedad del prurito.

Otro dato que apoyaría el papel de la sustancia P es la eficacia de la capsaicina tópica, un potente inhibidor de este neuropéptido, en el tratamiento de las placas de psoriasis. Ellis y cols. demuestran que no solo alivia el prurito de dichas placas, sino que además, produce una mejoría de las mismas<sup>119</sup>.

- Aumento en el número de mastocitos

Se ha observado un aumento significativo de mastocitos en la piel psoriásica pruriginosa en comparación con la no pruriginosa y además estos mastocitos están activados. La sustancia P está implicada en el prurito dependiente de los mastocitos y por lo tanto mediado por

histamina, así como en aquel producido de forma independiente a la histamina. La inflamación neurogénica está mediada por la liberación de sustancia P de las terminaciones nerviosas sensoriales periféricas que a su vez estimula receptores específicos en los mastocitos dérmicos que excitarían a otras neuronas sensoriales. Todo ello supone un excelente microambiente para la amplificación de la inflamación neurogénica<sup>120</sup>.

- Expresión reducida de enzimas degradadoras de neuropéptidos<sup>111</sup>

Estas enzimas se encargan de eliminar los neuropéptidos del medio extracelular con el consiguiente fin de su acción biológica y son, por ello consideradas importantes reguladores de la inflamación neurogénica.

Se ha encontrado una disminución de su expresión en la capa basal de la epidermis y en los vasos sanguíneos de las placas psoriásicas pruriginosas en comparación con las que no lo son. Esto supondría un aumento de ciertos neuropéptidos como la sustancia P y una prolongación de su efecto biológico que daría lugar a un prurito prolongado acompañado de aumento de la inflamación por estímulo de los mastocitos y las moléculas de adhesión en los vasos.

Por otro lado, estas enzimas, podrían ser activadas como mecanismo regulador por el exceso de neuropéptidos, produciendo un consumo de los mismos y su disminución en el torrente plasmático, como se ha observado en estudios previamente mencionados.

- Papel de las citocinas

Nakamura y cols.<sup>111</sup> demuestran en su estudio de biopsias cutáneas un aumento de la población linfocitaria IL-2 positiva de entre una extensa batería de interleucinas que incluía: INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12 en los pacientes con psoriasis y prurito.

También se ha postulado el posible papel de las IL-17 e IL-31 en el prurito de estos pacientes en relación con la detección elevada de estos productos en la sangre de los pacientes psoriásicos<sup>20</sup>, pero no ha podido ser demostrada<sup>121</sup>.

La IL-31 también se ha encontrado elevada sangre de pacientes con prurito urémico en hemodiálisis<sup>122,123</sup> y estudios recientes apoyan su asociación con el prurito de la dermatitis atópica<sup>124</sup>.

- Alteraciones en la vascularización local

En las biopsias de piel psoriásica frecuentemente se encuentran alteraciones vasculares.

Nakamura y cols.<sup>125</sup> encuentran un aumento de las vénulas positivas a la molécula de adhesión endotelial leucocitaria 1 (ELAM-1) en los pacientes con prurito así como un aumento de la vascularización E-selectina positiva y una relación entre la densidad de vasos E-selectina positivos y la intensidad del prurito.

Madej y cols.<sup>126</sup> encuentran un aumento de la concentración sérica de la proteína de adhesión vascular 1 (VAP-1) en pacientes psoriásicos y el único parámetro clínico con el que se asocia, es el prurito.

- Papel del ácido gammaaminobutírico (GABA)

El GABA es un importante neurotransmisor que regula la activación neuronal y la actividad de algunas células inflamatorias. Nigam y cols.<sup>127</sup> observan un número aumentado de células inflamatorias reactivas a GABA y a su receptor GABA-A y a su vez describen una correlación entre su densidad y la intensidad del prurito en pacientes con psoriasis.

- Alteración en la función del sistema opioide de la piel

Se ha encontrado una expresión disminuida del receptor opioide  $\kappa$  en la epidermis de pacientes psoriásicos con prurito, acompañada de una disminución en la expresión de su agonista, la dinorfina A, mientras la proporción de receptores opioides  $\mu$  permanecían invariables, sugiriendo que, un desbalance en el sistema opioide a favor de los receptores  $\mu$  podría aumentar el prurito y a favor de los receptores  $\kappa$  disminuirlo<sup>114</sup>.

A pesar de la falta de datos sólidos, otros mediadores podrían estar implicados en la patogenia del prurito psoriásico, puesto que tienen un papel relevante en el prurito de otras causas. Entre ellos se encuentran:

- Prostaglandina D2
- Tromboxano A
- Serotonina

El hecho de que la mirtazapina, un fármaco que actúa inhibiendo los receptores noradrenérgicos  $\alpha_2$  y los receptores serotoninérgicos 5HT<sub>2</sub> y 5HT<sub>3</sub>, alivie el prurito psoriásico, incluso en casos graves de psoriasis eritrodérmica, apoyaría el papel de esta molécula<sup>128</sup>.

- Proteasas dérmicas y receptores activados por proteasas (PAR)

Las proteasas son moléculas liberadas por leucocitos, mastocitos, queratinocitos, células endoteliales y plaquetas. Su efecto en el prurito lo realizan por medio del receptor activado por

proteasas 2 (PAR-2) que se expresa en las pequeñas neuronas sensoriales. La activación de este receptor produce, entre otros efectos, la liberación de sustancia P y CGRP de las terminaciones nerviosas centrales y periféricas<sup>129</sup>.

Algunos estudios sugieren que las proteasas posiblemente actúan como mediadores modulando la inflamación, el dolor y el picor y no solo destruyendo proteínas<sup>130</sup>.

- Papel de la Inmunoglobulina E

A pesar de una limitada y conflictiva literatura al respecto, varias publicaciones demuestran unos niveles plasmáticos elevados de IgE en pacientes psoriásicos<sup>131,134</sup> sugiriendo un papel de esta inmunoglobulina en la patogenia de la enfermedad. Yan y cols<sup>131</sup> además encuentran niveles elevados en muestras de biopsias y una disminución de los mismos tras una exitosa terapia con ustekinumab. El nexo entre ambas podría ser la IL17A que ha demostrado ser capaz de producir la diferenciación de células secretoras de IgE y su producción<sup>135</sup>.

Voulgari y cols.<sup>136</sup> especulan que esta elevación podría reflejar una activación reguladora de la vía Th2 como contraposición a la Th1 típica de la psoriasis.

A pesar de que la Ig E se ha relacionado claramente con otras enfermedades como la dermatitis atópica y la dermatitis de contacto alérgica que cursan con prurito, su asociación con el prurito en la psoriasis no ha sido estudiada.

Todos estos datos sugieren la existencia de numerosos posibles mediadores del prurito en la psoriasis entre los que destacan la alteración de la innervación y los neuropéptidos como la sustancia P, que además se han asociado con la gravedad de la psoriasis<sup>112</sup> y suponen una base importante para futuros trabajos.

A pesar de que la liberación de mediadores de las terminaciones nerviosas de las placas de psoriasis puede explicar ciertos aspectos del prurito psoriásico, es difícil justificar los casos de prurito generalizado solo por este mecanismo y es destacable en este sentido, la escasez de estudios sobre posibles mediadores plasmáticos para clarificar la fisiopatogenia de este síntoma tan frecuente.

A continuación se expone una tabla que resume la evidencia científica sobre la patogenia del prurito en la psoriasis.

Tabla 1.8. Resumen de la evidencia acerca de la patogenia del prurito.

MEDIADOR	HALLAZGOS EN PIEL PSORIÁSICA PRUROGINOSA
<b>Histamina</b>	Sin papel en psoriasis
<b>NGF</b>	↑ queratinocitos NGF-reactivos ↑ NGF ↑ expresión de Trk-A
<b>Sustancia P</b>	↑ nervios sustancia P-positivos en las áreas perivasculares ↑ expresión del receptor de sustancia P en la epidermis
<b>CGRP</b>	↑ expresión de receptores de CGRP cutáneos ↑ niveles plasmáticos de CGRP
<b>NPY</b>	↓ NPY en plasma
<b>VIP</b>	Correlación negativa: gravedad del prurito y niveles plasmáticos de VIP
<b>IL-2</b>	↑ células inmunorreactivas a IL-2
<b>E-Selectina</b>	↑ vénulas positivas para E-Selectina
<b>VAP-1</b>	↑ VAP-1 plasmática
<b>GABA</b>	↑ GABA y receptor GABA-A en células inflamatorias
<b>Opioides</b>	↓ receptor opioide κ en la epidermis
<b>Proteasas</b>	Datos indirectos
<b>Serotonina</b>	Datos indirectos
<b>Prostanoides</b>	Sin estudios en psoriasis

NGF: factor de crecimiento nervioso, Trk-A: receptor de alta afinidad del NGF, CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina, NPY: neuropéptido Y, VIP: péptido intestinal vasoactivo, VAP-1: proteína de adhesión vascular 1, GABA: ácido gammaaminobutírico.

### 1.7.6. Tratamiento del prurito en la psoriasis

A pesar de que todos los datos presentados hasta el momento nos hablan de la importancia de este síntoma en la psoriasis, es evidente que su prevalencia ha sido hasta hace poco infraestimada y de ahí que poco se conozca todavía acerca de su patogénesis. Esta falta de conocimiento lógicamente, se traduce en la falta de opciones terapéuticas para aliviar el prurito en estos pacientes, ya que la mayoría de las terapias antipruriginosas no son efectivas en la psoriasis. Los antihistamínicos, tan asiduamente utilizados en otras enfermedades dermatológicas que causan picor, no producen efectos

beneficiosos en estos pacientes salvo por su acción sedante.

Dawn y cols.<sup>137</sup> realizan una revisión de los distintos tratamientos disponibles para el prurito psoriásico y concluyen que, aquellos efectivos, son los que van orientados a la curación de las lesiones y, como consecuencia, producen una reducción de la sintomatología. Sin embargo, esta mejoría puede llevar semanas y ser difícil de tolerar; lo que podría explicar las bajas puntuaciones de los pacientes en relación a la satisfacción con los tratamientos, a pesar de la demostrada eficacia de las nuevas terapias<sup>98</sup>.

Normalmente el uso de emolientes produce algún alivio, sin embargo, menos de un 20% de los pacientes los considera altamente efectivos<sup>94,110</sup>.

Varios fármacos utilizados para la psoriasis han demostrado su eficacia en la reducción del prurito. Entre ellos corticoides tópicos, calcipotriol, fototerapia, metotrexato, adalimumab<sup>138</sup> y etanercept<sup>139</sup>. Gupta y cols.<sup>140</sup> documentan el beneficio de la fototerapia ultravioleta B de banda estrecha en el tratamiento del prurito en la psoriasis, sin embargo, no hemos de olvidar que al inicio del tratamiento muchos pacientes, debido a la xerosis que desencadena, padecen un aumento del picor y hemos de aconsejar el uso de emolientes para su control.

Cabe destacar, que con los nuevos fármacos recientemente aprobados o que están en fase de aprobación, como apremilast<sup>141</sup>, con una reducción a la semana 2, secukinumab<sup>142</sup>, ixekizumab<sup>76</sup>, brodalumab<sup>143</sup> y tofacitinib<sup>144</sup>, se describen mejorías tan rápidas como a la semana o incluso al día siguiente de iniciar la medicación. Estas reducciones se han asociado a una mejoría de la calidad de vida; sin embargo hemos de tener en cuenta, que estos resultados provienen de estudios *post hoc* de los ensayos pivotaes que se han realizado para evaluar la eficacia y seguridad de los fármacos y, su objetivo primario no era la evaluación del prurito.

En casos más graves se puede probar con antidepresivos orales como la paroxetina (20 mg al día), la doxepina (de 10 a 20 mg tres veces al día) o la mirtazapina (15 mg por la noche). Esta última ha demostrado su eficacia en el prurito de la eritrodermia psoriásica<sup>110</sup>.

Sería lógico pensar que en aquellos pacientes que no responden a los tratamientos mencionados previamente, podrían probarse estrategias utilizadas en el prurito recalcitrante de otro origen, a pesar de que no existan estudios confirmando su eficacia. En este sentido, y basándonos en los conocimientos sobre la patogenia, podríamos intentar el uso de agonistas de los receptores opiodes  $\kappa$  como la nalfurafina<sup>90,145,146</sup>; o de los receptores GABA (pregabalina y gabapentina)<sup>85,147,148</sup> que se utilizan con éxito en otras enfermedades.



Aunque hasta el momento no se ha encontrado ninguna terapia específica efectiva, recientemente se ha demostrado en un ensayo clínico fase IIb doble ciego controlado con vehículo, que la molécula CT327, un inhibidor del Trk-A aplicado tópicamente, podría ser beneficioso para este tipo de picor<sup>113</sup>, pero no se ha publicado más al respecto.

Por supuesto y, como en otros aspectos de esta enfermedad, el apoyo de la familia y profesionales sanitarios es inestimable a la hora de permitir a los pacientes hacer frente a su sintomatología<sup>149</sup>.

## **1.8. DOLOR CUTÁNEO EN LA PSORIASIS**

El dolor es un síntoma común presente en una amplia variedad de procesos y que genera una importante afectación de la calidad de vida de quien lo padece. El dolor limita la realización de las actividades habituales, afecta negativamente a las emociones y el estado de ánimo, altera el sueño, reduce la capacidad de trabajo y dificulta las relaciones sociales<sup>150</sup>.

El dolor cutáneo no es frecuente y es difícilmente descrito en nuestras consultas si no se asocia a heridas traumáticas, herpes zoster, quemaduras o el síndrome de Lyell.

En la psoriasis el dolor normalmente se ha asociado a la artropatía acompañante, sin embargo, no es infrecuente encontrar pacientes que refieran dolor en sus placas; sobre todo si es el médico quien pregunta por este síntoma. Parece que los pacientes son capaces de diferenciar a la perfección el dolor cutáneo del articular, puesto que utilizan para su descripción términos claramente diferentes: “en la superficie”, “en áreas específicas”, “doloroso a la palpación”, frente a “como artritis”, “dolor en la articulación”, “dolor dentro de los huesos”, “como si tuviera los dedos rotos” cuando se les pregunta<sup>151</sup>.

Si el conocimiento del prurito en la psoriasis es escaso, mucho más lo es el del dolor. En los principales textos dermatológicos solo se describe de pasada el prurito y raramente se mencionan otros síntomas como el dolor, la descamación o el sangrado. Además, no hay estudios que cuantifiquen el dolor y poco se conoce sobre sus mecanismos y características.

### **1.8.1. Definición**

Según el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, la palabra dolor deriva del latín y significa “Sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo de causa interior o exterior”.

Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor se trata de una “experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a un daño real o potencial en un tejido, o descrito en términos de dicho daño”.

## 1.8.2. Clasificación

El dolor según la Organización Mundial de la Salud, se clasifica en<sup>152</sup>:

### A. Según su duración

Agudo: Limitado en el tiempo, con escaso componente psicológico. Ejemplos lo constituyen la perforación de víscera hueca, el dolor neuropático y el dolor musculoesquelético en relación a fracturas patológicas. El dolor agudo forma parte del sistema de protección de organismo y tiene una función de alerta importante en el mantenimiento o restauración de la integridad física. Está causado por una agresión o daño interno o externo y su intensidad se correlaciona con la intensidad del estímulo desencadenante<sup>153</sup>.

Crónico: Ilimitado en su duración, se acompaña de componente psicológico. Es el dolor típico del paciente con cáncer. El dolor crónico es un trastorno multifactorial que abarca componentes tanto físicos como psicológicos que asocian una reducción de la calidad de vida y suponen una importante carga socioeconómica<sup>153</sup>.

### B. Según su patogenia

Neuropático: Está producido por estímulo directo del sistema nervioso central o por lesión de vías nerviosas periféricas. Se describe como punzante, quemante, acompañado de parestesias y disestesias, hiperalgesia, hiperestesia y alodinia. Son ejemplos de dolor neuropático la plexopatía braquial o lumbo-sacra post-irradiación, la neuropatía periférica post-quimioterapia y/o post-radioterapia y la compresión medular.

Nociceptivo: Este tipo de dolor es el más frecuente y se divide en somático y visceral que detallaremos a continuación.

Somático: Se produce por la excitación anormal de nociceptores somáticos superficiales o profundos (piel, musculoesquelético, vasos, etc). Es un dolor localizado, punzante y que se irradia siguiendo trayectos nerviosos. El más frecuente es el dolor óseo producido por metástasis óseas. El tratamiento debe incluir un antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

Visceral: Se produce por la excitación anormal de nociceptores viscerales. Este dolor se localiza mal, es continuo y profundo. Asimismo, puede irradiarse a zonas alejadas al lugar donde se originó. Frecuentemente se acompaña de síntomas neurovegetativos. Son ejemplos de dolor visceral los dolores de tipo cólico, metástasis hepáticas y cáncer pancreático. Este dolor responde bien al tratamiento con opioides.

Psicógeno: Interviene el ambiente psico-social que rodea al individuo. Lo caracteriza la necesidad de un aumento constante de las dosis de analgésicos con escasa eficacia.

### **C. Según el curso**

Continuo: Persistente a lo largo del día y no desaparece.

Irruptivo: Exacerbación transitoria del dolor en pacientes bien controlados con dolor de fondo estable. El dolor incidental es un subtipo del dolor irruptivo inducido por el movimiento o alguna acción voluntaria del paciente.

En el caso de los pacientes con psoriasis podríamos decir que generalmente su dolor es crónico e irruptivo y en cuanto a su patogenia, es difícil describirlo puesto que es, hasta el momento desconocida. Sin embargo, con el uso de escalas (que se detallarán posteriormente) podremos orientar su origen y detallar esta clasificación.

### **1.8.3. Prevalencia**

A pesar de la escasez de literatura que evalúe la prevalencia del dolor cutáneo en la psoriasis, en los últimos años han aparecido algunos estudios que reflejan la importancia de este síntoma.

Sampogna y cols.<sup>93</sup> en su estudio con casi mil pacientes hospitalizados encuentran que un 26% de los pacientes psoriásicos refieren dolor cutáneo “frecuente o constante”, variando entre el 10,3% de los pacientes con psoriasis en gotas hasta un 50% de aquellos con artritis psoriásica. El dolor se describe de forma más frecuente en mujeres, pacientes de mayor edad, con menor nivel educativo y psoriasis más graves. Esta diferencia entre sexos podría estar relacionada con una diferente percepción o ser causa de un factor de confusión debido a otras variables como el subtipo clínico o la gravedad. También encuentran una prevalencia mayor en pacientes con morbilidad psiquiátrica, sin poder sacar conclusiones directas de esta asociación por las características transversales del estudio.



Figura 19. Imagen de típica placa de psoriasis gruesa que muestra fisuración. El paciente refería dolor cutáneo en sus placas.

Ljosaa y cols.<sup>154</sup> describen una prevalencia de 42,6% de dolor cutáneo y 36,7% de discomfort cutáneo, con una media de intensidad de 4,4 para el dolor y 3.5 para el discomfort en una escala numérica de 0, sin dolor a 10, el peor dolor imaginable. La palabra discomfort se utiliza a menudo en investigación en dermatología para referirse a la sintomatología, sin embargo, no hay un consenso en cuanto a su significado. A veces se utiliza como un término general para describir la clínica cutánea que incluiría dolor, prurito, escozor, ardor,...<sup>90</sup>, otras como sinónimo de dolor y otras para sensaciones diferentes del dolor. Incluso algunos autores se refieren a él cuando describen el estrés psicológico o social<sup>155</sup>. Esta discrepancia dificulta mucho el conocimiento real de la prevalencia y características del dolor.

Varios estudios<sup>154,156</sup> describen que los pacientes con dolor cutáneo asocian una mayor gravedad de su psoriasis medida mediante el PASI que los pacientes sin dolor. Es interesante señalar que, a pesar de la relación con la gravedad, la correlación entre el PASI, la medida más utilizada para valorar la gravedad, y la presencia y frecuencia de los síntomas no es directa, ya que se encuentra una alta prevalencia de síntomas en pacientes con PASI menor de 5. Esto nos debe hacer pensar que el hecho de que el PASI no tenga en consideración la sintomatología de la enfermedad es una importante limitación para este instrumento.

Patrino y cols.<sup>156</sup>, en línea con los estudios previos refieren una prevalencia de dolor de 43,6% de entre su muestra de 163 pacientes con una intensidad moderada, de 7.1 en una escala numérica del 0 al 10.

#### 1.8.4. Características del dolor cutáneo en la psoriasis

Las características del dolor como la intensidad, la cualidad y su interferencia en las funciones de la vida diaria son raramente recogidas en los estudios.

En general, como se ha puntualizado anteriormente, se describe una intensidad de leve a moderada, entre 4 y 7 en una escala numérica que va del 0, ningún dolor a 10, el peor dolor imaginable<sup>90,138,151,154,156</sup> y, con cualidades como desagradable, sensible, ardiente y tipo calambre.

La mitad de los pacientes lo describen como un dolor constante que varía de intensidad con el tiempo, un 36% lo refieren como intermitente y solo el 14% siente un dolor estable<sup>156</sup>.

Con los estudios que tenemos hasta el momento no se ha podido determinar si se trata de un dolor nociceptivo o neuropático<sup>154</sup>. Para aportar luz a esta cuestión, Patruno y cols. utilizan en su estudio con 163 pacientes con psoriasis en placas la *Pain Qualities Assesment Scale* en aquellos que indicaban dolor cutáneo. Esta escala consta de veinte cuestiones, incluyendo una sobre la intensidad, otra sobre el patrón temporal y el resto sobre posibles cualidades del dolor que el paciente debía valorar en la última semana. Uno de los ítems preguntaba a los pacientes que estimaran la profundidad de su dolor, definiendo el dolor superficial como localizado y ardiente y el profundo como un dolor sordo que parece proceder del interior del organismo. La mayor parte de los encuestados localizan el dolor en la superficie cutánea (90% frente a un 45% que lo localiza de forma profunda). Los autores manifiestan que esta escala ayuda a distinguir entre un dolor superficial que suele ser neuropático y uno profundo que generalmente es nociceptivo, aunque a veces, como en su estudio, coexisten<sup>156</sup>.

Como se ha descrito previamente la gravedad de la psoriasis se asocia con la intensidad de la experiencia sintomática, y lo que es más, la mejoría en la gravedad predice la mejoría en la intensidad de los síntomas. Sin embargo, la intensidad del dolor no puede ser explicada enteramente por el eritema, la descamación, la induración y el área afectada por la enfermedad que definen el PASI, ya que sólo un 9% de la variabilidad en la intensidad del dolor cutáneo puede ser imputada al PASI. Factores individuales como el ambiente, la genética o el carácter pueden influenciar la percepción del dolor<sup>157</sup>.

Otros factores como el clima frío, el estrés psicológico, la ausencia de un entorno social y de un trabajo adecuados, los pensamientos negativos sobre la enfermedad y la ausencia de capacidad para enfrentarse a los problemas pueden influir negativamente en la percepción de la gravedad del dolor<sup>158</sup>.

Es evidente que ciertos tipos o localizaciones de la psoriasis pueden producir más dolor. La psoriasis

palmoplantar, invertida o genital es más susceptible de recibir estímulos como la presión o fricción que son capaces de activar las fibras nerviosas sensitivas y, en concreto, los genitales son áreas que están ricamente inervadas y son por lo tanto más sintomáticas.

### 1.8.5. Dolor cutáneo y calidad de vida

Aunque la bibliografía apoya la relación existente entre la gravedad de la enfermedad medida por el dermatólogo y la calidad de vida del paciente<sup>106,159,160,161</sup>, esta asociación es débil y, parece que la sintomatología que experimentan los pacientes como el dolor y el picor, explicaría mejor los cambios en el DLQI que el PASI, el PGA o el BSA.

Se ha encontrado una asociación entre la presencia de dolor cutáneo y la afectación de la calidad de vida medida por DLQI y ésta podría estar parcialmente mediada por la existencia de alteraciones del sueño; sugiriendo que la presencia de dolor en la piel de los pacientes psoriásicos podría tener la suficiente importancia como para impactar en la calidad de vida de forma directa e indirecta a través de su efecto sobre el sueño<sup>158</sup>.

Korman y cols.<sup>106</sup> también encuentran en su estudio con 700 pacientes, un aumento significativo del impacto en la calidad de vida medido mediante el DLQI en los pacientes con dolor cutáneo leve y moderado-grave respecto los que no tienen dolor, tanto en su puntuación total, como en cada uno de sus subdominios.

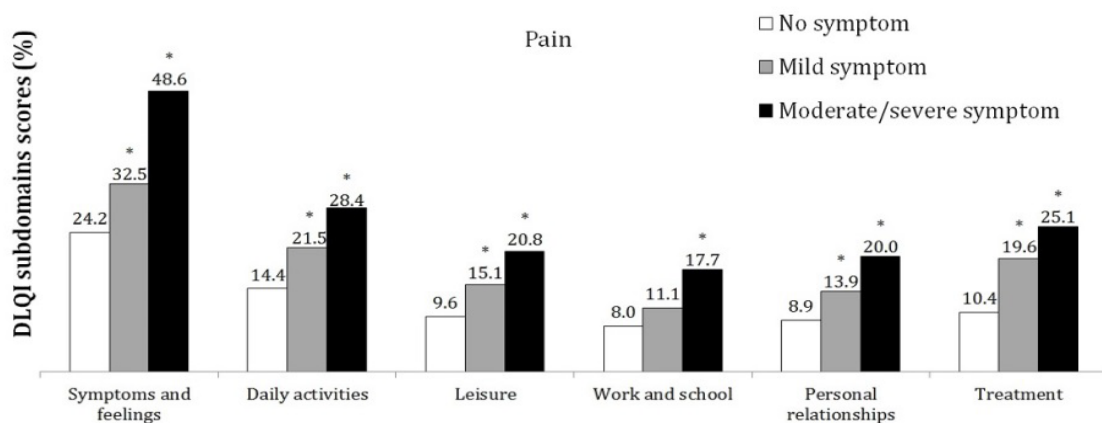


Figura 20. Puntuaciones en cada uno de los subdominios del DLQI en pacientes con psoriasis y distintos niveles de dolor (\*:  $p < 0.05$  en relación a los pacientes sin síntomas). Tomado de Korman y cols.<sup>106</sup>.

Ljosaa describe en pacientes con dolor cutáneo con respecto a los que no lo padecen una mayor y significativa interferencia de la enfermedad en funciones como la capacidad para disfrutar de la vida, el sueño, el humor, el trabajo y las relaciones sociales, comparable a los pacientes con cáncer, herpes zoster o neuropatía diabética, siendo las dos primeras las más afectadas<sup>154</sup>.

También se ha observado que los pacientes con psoriasis y dolor cutáneo tienen más tendencia a ausentarse del trabajo, demuestran una reducción de su productividad laboral y tiene más dificultad para llevar a cabo sus actividades diarias<sup>106,151</sup>.

El dolor, a pesar de ser menos prevalente que el prurito o la descamación, que se describirá a continuación, tiene una asociación más fuerte con las comorbilidades, sin embargo, este factor aisladamente no puede explicar su impacto en la calidad de vida<sup>106</sup>.

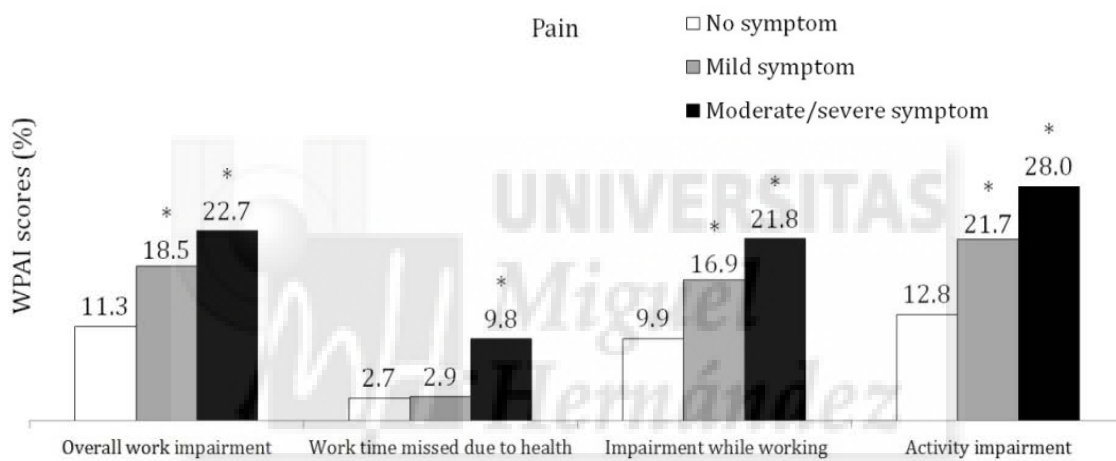


Figura 21. Puntuaciones totales en la productividad laboral según el *Work Productivity and Activity Impairment questionnaire* (WPAI) en relación a la gravedad sintomática del dolor: sin síntomas, moderados o graves (\*:  $p < 0.05$  en relación a los pacientes sin síntomas). La puntuación total va de 0 a 100% mostrando más afectación/menor productividad conforme aumenta el porcentaje. Tomado de Korman y cols<sup>106</sup>.

### 1.8.6. Fisiopatogenia del dolor cutáneo en la psoriasis

Poco se conoce sobre el mecanismo del dolor cutáneo en la psoriasis.

Los fenómenos inflamatorios tisulares disminuyen el umbral de estimulación de los nociceptores por medio de varias moléculas entre las que se encuentran las citocinas (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) dando lugar a fenómenos de hiperalgesia/hiperestesia. A esto se le conoce como dolor inflamatorio y su finalidad es la reparación tisular. La psoriasis puede producir un daño tisular y tanto este daño como estímulos mecánicos y los mediadores inflamatorios que se encuentran elevados en las placas de psoriasis (la IL-

1 y el TNF- $\alpha$ ) pueden activar los nociceptores de la epidermis produciendo dolor<sup>157</sup>.

Estas citocinas proinflamatorias involucradas en la patogenia de la psoriasis están implicadas en la generación del dolor postrauma y podrían estarlo también en el dolor de la psoriasis. La IL1- $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  son potentes inductores de la ciclooxigenasa 2 y consecuentemente de la prostaglandina E<sub>2</sub> que provocan un aumento de la sensibilidad de las neuronas a los estímulos dolorosos químicos, térmicos y mecánicos. Además estas citocinas están implicadas en la síntesis y liberación de SP y CGRP, ambos involucrados en la patogenia del dolor<sup>162</sup>.

La IL-33, identificada recientemente y miembro de la familia de la IL-1, tiene un papel en la patogenia de la enfermedad<sup>21</sup> y es liberada desde las células necróticas ante un daño tisular, con lo que podría estar implicada en el mecanismo del dolor.

Magro y cols.<sup>163</sup> demuestran una reducción en el dolor inducido en ratones genéticamente modificados y deficientes en el receptor ST-2, receptor de la IL-33.

Patruno y cols.<sup>156</sup> encuentran una diferencia estadísticamente significativa en la expresión genética de IL-33 en la piel de los pacientes psoriásicos, tanto en piel lesional como en piel sin lesiones respecto a controles sanos. Además, esta expresión es mayor en los pacientes con dolor que en los que no lo padecen.

El eje NGF-Trk-A-TRPV1 ya comentado en el apartado de prurito también interviene en la patogenia del dolor en general, por lo que podría estar implicado en el dolor cutáneo de la psoriasis. Hay muchos mecanismos neurológicos periféricos y centrales implicados en la propagación de la señal pruritígena y dolorosa, algunos de los cuales son específicos para cada uno de ellos; pero en la periferia, ambos estímulos activan las fibras nerviosas sensoriales de pequeño diámetro que pueden ser sensibilizadas por un aumento en la actividad de la vía NGF-Trk-A-TRPV1<sup>113</sup>.

Todavía hacen falta estudios de los posibles mediadores moleculares del dolor y de cómo actúan en esta enfermedad.

### **1.8.7. Tratamiento de dolor cutáneo**

Se ha demostrado que una mejoría en la escala PASI se acompaña de una reducción en la puntuación en las escalas de dolor. Esto podría hacernos pensar que el tratamiento dirigido a la desaparición de las placas podría ser suficiente para aliviar el dolor<sup>76, 138,141,142,143</sup>. Sin embargo, a pesar de su demostrada efectividad, muchas terapias pueden tardar en actuar y/o causar irritación y dolor (breas, urea, fototerapia), por lo que sería recomendable suplementar con analgésicos en aquellos pacientes con dolor moderado o grave.



Aunque no hay recomendaciones específicas ni estudios al respecto, la administración de paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos y quizás fármacos opioides durante períodos cortos de tiempo, podrían suponer un beneficio para los enfermos<sup>157</sup>.

### **1.9. DESCAMACIÓN**

Descamación es un término médico que implica la renovación y desprendimiento de la epidermis seca en forma de escamas, más activa en relación con ciertas enfermedades de la piel.

Su fisiopatogenia está en relación directa con la de la enfermedad que conlleva una hiperproliferación de los queratinocitos y un recambio celular acelerado con la consiguiente formación de las placas descamativas.

La descamación es descrita en muchos estudios como el más común de los síntomas de la psoriasis, con una prevalencia de hasta un 82% y que aumenta en relación con la gravedad de la enfermedad<sup>28</sup>.

A pesar de estos datos, su prevalencia, características y cómo influye en la calidad de vida de los pacientes han sido escasamente documentados en la literatura médica. La descamación moderada a severa de las placas tiene un impacto en todos los dominios de la calidad de vida medida por DLQI así como en su puntuación total, aunque la descamación leve, al contrario de lo que sucede con el prurito o el dolor, es bien tolerada por el paciente<sup>106</sup>.

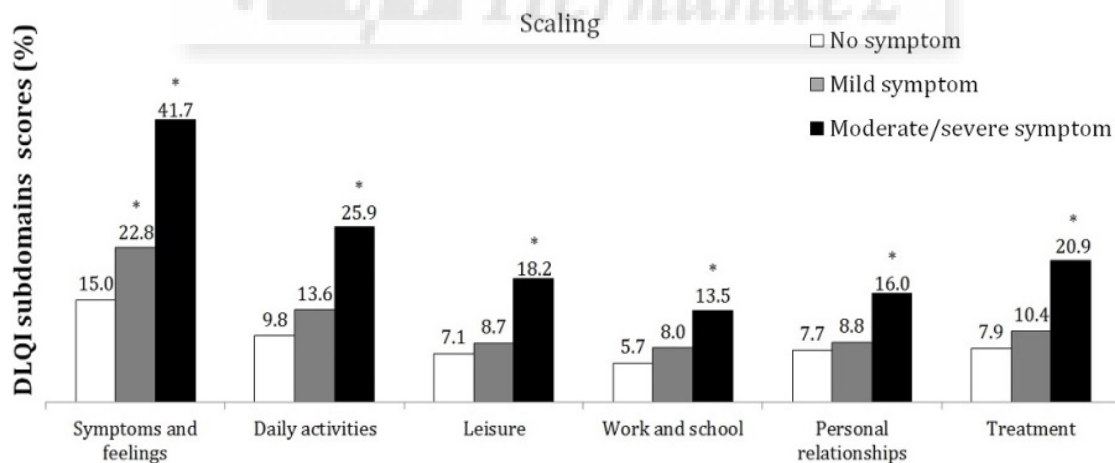


Figura 22. Puntuaciones en cada uno de los subdominios del DLQI en pacientes con psoriasis y distintos niveles de descamación (\*:  $p < 0.05$  en relación a los pacientes sin síntomas). Tomado de Korman y cols<sup>106</sup>.

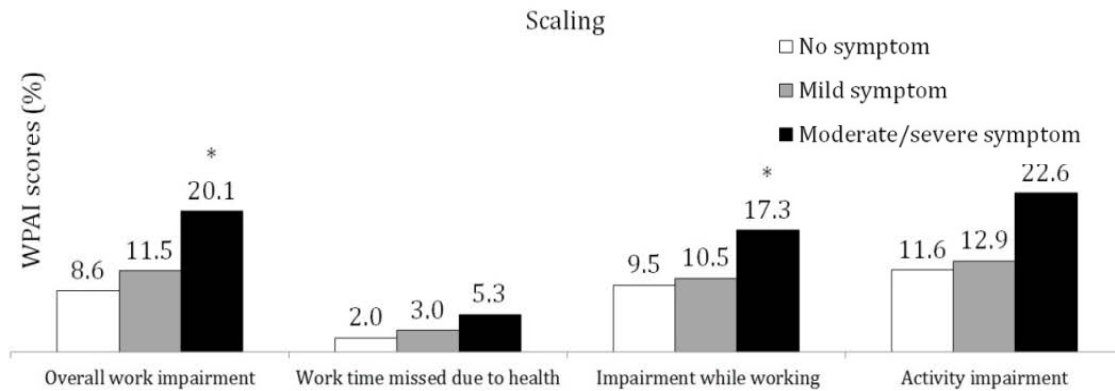


Figura 23. Puntuaciones en cada uno de los subdominios del DLQI en pacientes con psoriasis y distintos niveles de descamación (\*:  $p < 0.05$  en relación a los pacientes sin síntomas). Tomado de Korman y cols<sup>106</sup>.

Poco se ha estudiado sobre tratamientos específicos para la descamación y normalmente se asume que los emolientes o queratolíticos a bajas dosis la mejoran, además de los tratamientos dirigidos a la enfermedad. Existe bibliografía sobre los fármacos más nuevos que estudia su efecto en la descamación con resultados buenos, al igual que los presentados para los síntomas previos<sup>76,138,142,143,164</sup>.

Recientemente Keegan y cols.<sup>165</sup>, en su ensayo doble ciego, randomizado y controlado con vehículo demuestran la eficacia de un spray de desoximetasona al 0,25% en el tratamiento específico de la descamación, consiguiendo una mejoría del 69% en la primera semana y de prácticamente el 84% en la semana cuatro con resultados de limpio/casi limpio/leve.

### **1.10. ESCALAS DE MEDIDA DE LOS SÍNTOMAS**

Hasta el momento los signos físicos de la enfermedad valorados por el médico han sido el principal foco de la investigación en psoriasis, pero cada vez más la experiencia sintomática de los pacientes está cobrando importancia. El reconocimiento del peso de la calidad de vida y la percepción de la enfermedad por el paciente, ha llevado a la valoración del propio paciente al nivel del *gold standard* para el estudio de los síntomas.

Entender la perspectiva del paciente en lo referente a su enfermedad y el tratamiento debe ser un objetivo primordial en los ensayos y en la práctica clínica habitual. Para conseguir este objetivo, existen las “*patients reported outcomes*” (PRO). Estas, según la FDA se definen como “cualquier información sobre el estado de salud de un paciente que viene directamente del paciente sin interpretación de su valoración ni por el médico ni por otras personas”. Dentro de las PRO,

encontramos escalas de medidas de los síntomas, de la calidad de vida, del estado de salud, de la adherencia a los tratamientos y de satisfacción<sup>166,167</sup>.

Las PRO más utilizadas habitualmente en los ensayos clínicos en nuestra especialidad incluyen:

- DLQI<sup>72</sup>
- *The Short Form-36 Health Survey*
- *The Psoriasis Disability Index*
- *EuroQol 5 Dimension Health Questionnaire*

Aunque todas ellas son útiles identificando el efecto que tiene la psoriasis en la calidad de vida, ninguna estudia específicamente la gravedad de la sintomatología en la enfermedad. Para ello, se necesitan escalas que evalúen directamente la existencia, intensidad de estos síntomas y deseablemente su interferencia en la calidad de vida. Deben ser sencillas de entender, de completar y no tener un periodo de tiempo de evaluación muy largo ni lejano para no llevar a errores.

Para la medida de la sintomatología se pueden utilizar dos tipos de escalas, aquellas que evalúan únicamente la intensidad de la sintomatología o son por lo tanto unidimensionales y, aquellas que tienen en cuenta además, otros aspectos, como la afectación de las actividades diarias, el sueño, las relaciones sociales,... y son por lo tanto, multidimensionales. Las escalas unidimensionales representan un método simple y rápido para la evaluación de los síntomas y por ello son ampliamente utilizadas, mientras que las multidimensionales, a pesar de sus evidentes desventajas metodológicas, aportan información con respecto a otras características de los síntomas que puede ser muy útil para valorar la afectación de la calidad de vida o la respuesta a los tratamientos.

En los estudios clínicos, se recomienda utilizar al menos dos escalas diferentes, si bien, esto puede demorar el tiempo de consulta y en ocasiones es preferible un solo método fiable<sup>145</sup>.

Un aspecto importante a considerar a la hora de elegir una escala es la existencia de una validación previa de la misma en nuestra lengua. Para ello, el primer paso debe ser la traducción y adaptación transcultural a nuestro idioma. Posteriormente se estudiarán sus propiedades psicométricas, de las cuales, las dos siguientes características son consideradas como las más importantes<sup>168</sup>:

**Fiabilidad:** Capacidad de un instrumento para medir la misma característica de forma repetida. Una escala es fiable cuando pasada a un mismo individuo en dos ocasiones separadas, su resultado es similar. Su estudio se realiza mediante el estadístico alfa de Cronbach.

**Validez:** Capacidad de un instrumento para medir aquello para lo que ha sido diseñado (validez de constructo) que se evalúa por medio de un análisis factorial, que nos revelará la estructura interna de ítems y factores o dominios de la escala estudiada. También puede realizarse un estudio de correlaciones (Rho de Spearman o r de Pearson) para establecer el grado en que la puntuación obtenida en una escala es válida, al compararlo con un estándar o patrón de referencia (validez de criterio).

Otras propiedades psicométricas evaluables son la fiabilidad test-retest, la sensibilidad al cambio y la utilidad (fácil aplicación, poca compleja y bajo costo)<sup>169</sup>.

### **1.10.1. Escalas para medir el prurito**

A pesar de que el prurito de diferentes causas es un síntoma que afecta a una proporción muy elevada de la población, no existe hasta el momento ninguna herramienta estandarizada y ampliamente aceptada que mida el prurito de forma objetiva. El prurito es una sensación subjetiva y multidimensional con dimensiones funcionales, psicológicas, sociológicas y afectivas difíciles de cuantificar<sup>170</sup>.

Aunque el prurito está siendo cada vez más reconocido como un síntoma relevante en la psoriasis, no se considera en las herramientas actuales de evaluación de la enfermedad; lo que sugiere que la manera cómo los profesionales y los pacientes definen la gravedad no coincide.

Un grupo de expertos perteneciente al Fórum Internacional para el Estudio del Prurito ha evaluado las diferentes escalas y cuestionarios disponibles para el estudio y medición del prurito y sus dimensiones sensorial y afectiva y ha publicado sus recomendaciones. Es importante destacar, que muchas de estas herramientas, no han sido validadas ni están disponibles en muchos idiomas<sup>167</sup>.

Tabla 1.9. Escalas y cuestionarios disponibles para el estudio y medición del prurito. Adaptada y traducida de Ständer y Phan<sup>166,167</sup>.

DIMENSION MEDIDA	HERRAMIENTA	COMENTARIOS
<b>INTENSIDAD</b>	Unidimensionales: EVA, EN, ES	Ampliamente utilizadas
	Multidimensionales: PGS, <i>Eppendorf Itch Questionnaire</i> <sup>171</sup> , Cuestionario del prurito McGill versión corta <sup>123</sup> , ISS <sup>172</sup>	PGS no validada, muy escasa bibliografía. Resto se comentan más adelante
<b>CURSO</b>	Cuestionario 5-D	Experiencia limitada
	<i>Dynamic Pruritus Score</i> <sup>173</sup>	Reciente descripción
<b>RESPUESTA AL TRATAMIENTO</b>	PBI-P	Largo para la práctica clínica
	Escala dinámica del prurito, Días libres de prurito, Valoración global del prurito	Pendientes de validación
<b>CALIDAD DE VIDA</b>	DLQI	Amplia aceptación
	ItchyQol	Su utilidad está siendo evaluada. Disponible en inglés y alemán
<b>ANSIEDAD Y DEPRESIÓN</b>	HADS, BDI, HDRS	Ampliamente utilizadas
<b>SUEÑO</b>	Escala de Stanford (SSS), Escala de Epworth (ESS), Escala de Insomnio Athens	Ampliamente utilizadas

EVA: Escala Visual analógica, EN: Escala Numérica, EDV: Escala de Descripción Verbal, PGS: *Psooriasis Grading System*, ISS: *Itch Severity Scale* o Escala de Gravedad del Prurito, PBI-P: *Patient Benefit Index for Pruritus*, HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*, BDI: *Beck's Depression Inventory*, HDRS: *Hamilton Rating Scale for Depression*.

La Academia Europea de Dermatología y Venereología también creó en 2014 una red de expertos conocida como PruNet para el estudio de la gravedad y la carga que supone el prurito en las enfermedades cutáneas. Esta red, alerta de la falta de métodos ampliamente aceptados, validados y traducidos a nuestras lenguas y de la urgente necesidad de implementar estos métodos. Tras realizar un estudio de las escalas usadas en Europa, concluyen de manera consensuada por el método Delphi que<sup>174</sup>:

1. Los parámetros más importantes a tener en cuenta deben ser la intensidad y la afectación de la calidad de vida.
2. La EVA se ha considerado la escala más importante para la evaluación del prurito seguida por la EN y la EDV.
3. Deben ser métodos adecuados para su utilización tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica diaria.
4. Hay una necesidad urgente de validar escalas para su uso en los diferentes países europeos.

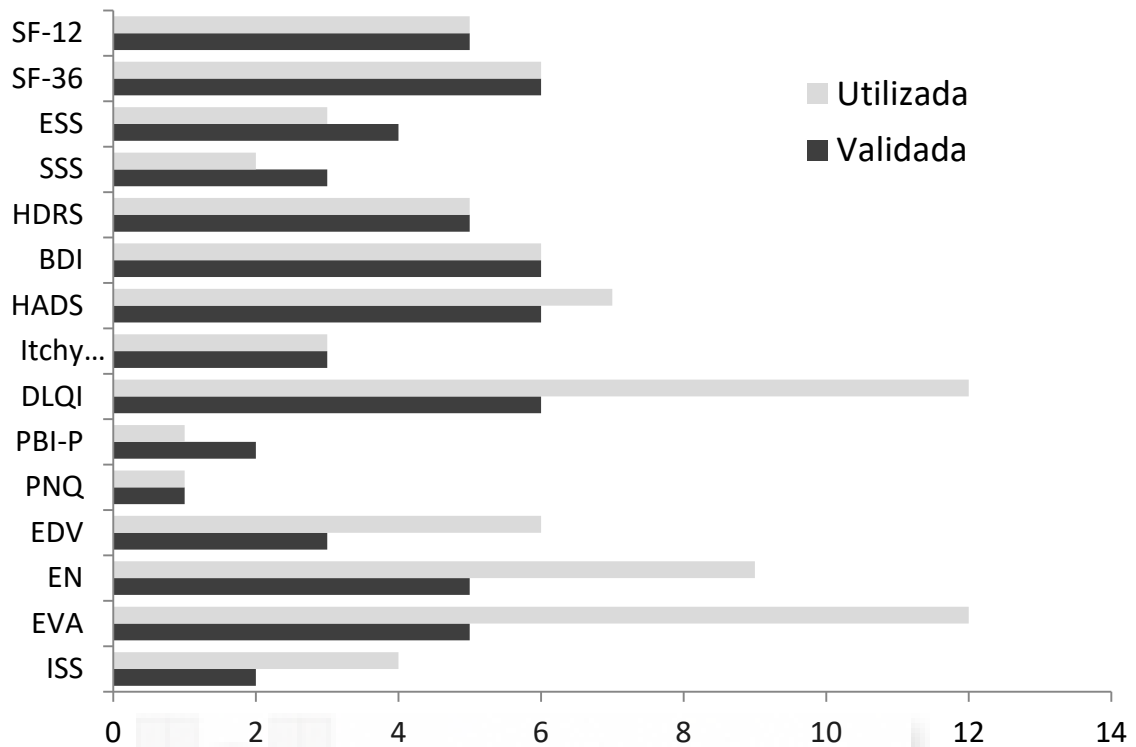


Figura 24. Utilización y validación de escalas de medida de prurito en función del número de países europeos<sup>174</sup>.

EVA: Escala Visual analógica, EN: Escala Numérica, EDV: Escala de Descripción Verbal, PNQ: *Patients Needs Questionnaire*, ISS: *Itch Severity Scale* o Escala de Gravedad del Prurito, PBI-P: *Patient Benefit Index for Pruritus*, HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale*, BDI: *Beck's Depression Inventory*, HDRS: *Hamilton Rating Scale for Depression*, SSS: Escala de Standford, ESS: Escala de Epworth, SF-12: Cuestionario de Calidad de Vida relacionada con la Salud SF-12, SF-36: Cuestionario de Calidad de Vida relacionada con la Salud SF-36.

A continuación se describen las escalas con más relevancia en nuestro ámbito.

### 1.10.1.1. Escalas unidimensionales

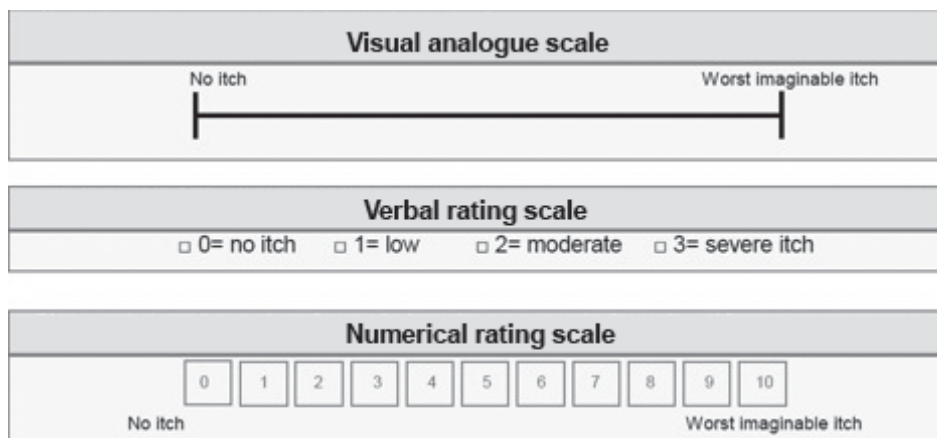


Figura 25. Representación gráfica de las tres escalas unidimensionales más utilizadas: la escala visual analógica o EVA, la escala de descripción verbal o EDV y la escala numérica o EN.

#### Escala visual analógica

Desarrollada en 1921 por Hayes y Patterson<sup>175</sup>. A pesar de que fue inicialmente utilizada para la valoración del dolor, también ha sido validada para explorar el prurito<sup>145,166</sup>, siendo en la actualidad la escala más ampliamente aceptada y utilizada con este fin, tras haber demostrado su validez y fiabilidad<sup>166</sup>.

La EVA es una escala muy sencilla y reproducible que consta de una línea horizontal de diez cm con dos extremos, correspondiendo el izquierdo a la ausencia de sintomatología y el derecho a la sintomatología más severa imaginable (AnexoV). Al paciente se le pide que ponga una marca vertical en el punto que él considere que mejor describe la intensidad de su sintomatología.

También existe una versión vertical y no se encuentran diferencias significativas en los resultados entre ambas escalas<sup>166</sup>, sin embargo, la horizontal se ha utilizado más frecuentemente.

El marco temporal es variable, utilizándose generalmente las últimas 24 horas, si bien puede ser semanal.

Se ha demostrado, que la edad, el sexo y el diagnóstico de base no influyen el resultado de la escala<sup>145</sup>, aunque hay una leve tendencia en el sexo femenino hacia unos valores más elevados<sup>166</sup>.

Reich y cols.<sup>145</sup> realizan en su trabajo, una categorización del resultado, basándose en la escala verbal que se comentará más adelante, y definen cuatro grados que facilitarán la valoración de cara a la realización de estudios:

0: No prurito

> 0 - < 4: Prurito leve

≥ 4 - < 7: Prurito moderado

≥ 7 - < 9: Prurito grave

≥ 9: Prurito muy grave

En cuanto a sus limitaciones cabe destacar, la falta de estudios que determinen la diferencia clínica mínimamente importante, la inadecuación de la escala para pacientes con problemas motores o cognitivos que les impidan su correcta cumplimentación y el carácter unidimensional que solo informa de la intensidad y no de otros aspectos de la sintomatología que pueden ser interesantes a la hora de evaluar a los pacientes<sup>145</sup>. De hecho, el Fórum Internacional para el Estudio del Prurito recomienda el uso de herramientas adicionales que permitan una mejor evaluación de todas las dimensiones del prurito y permitan un mejor manejo terapéutico<sup>170</sup>.

#### **Escala numérica**

Se trata de una variante de la anterior, en la que la línea está dividida en 10 centímetros que se marcan con números ascendentes que van del 0 al 10 y sus extremos se corresponden con la escala visual analógica, es decir, el 0 con ausencia de sintomatología y el 10, con la peor imaginable.

Esta escala ha demostrado su validez y fiabilidad en pacientes con psoriasis a los que se les pidió la evaluación del prurito de mayor intensidad que habían padecido las 24 horas previas<sup>176</sup>. Cabe destacar, que en la evaluación del prurito, a pesar de demostrar una buena correlación, los pacientes presentan resultados significativamente más elevados cuando utilizan la escala numérica en comparación con la EVA<sup>145</sup> y que esta última ha demostrado ser más sensible<sup>166</sup>.

#### **Escala de descripción verbal**

Es una escala en la que el paciente gradúa su sintomatología como: 0 ausente, 1 leve, 2 moderado y 3 grave.

Presenta una correlación más elevada con la escala numérica que con la visual analógica<sup>145</sup>.

#### **1.10.1.2. Escalas multidimensionales**

Los estudios que evalúan el prurito tienden a centrarse en la medida de su intensidad, dejando a menudo de lado la percepción que el paciente tiene de este síntoma. Esto puede suponer un



importante déficit a la hora de examinar un síntoma subjetivo como este y quizás, la aproximación a la gravedad del prurito sería más adecuada si además de medir la intensidad, se tuvieran en cuenta otros factores subjetivos que influyen en la salud del paciente<sup>172</sup>. Es por ello, que se crea y recomienda el uso de escalas multidimensionales junto con las unidimensionales previamente descritas.

Dentro de las escalas multidimensionales, a continuación se expone la utilizada para la realización del presente trabajo tras la obtención de la pertinente autorización por los autores originales.

### **Escala de Gravedad del Prurito**

Se trata del primer cuestionario autoadministrado para la valoración de la gravedad global del prurito. Desarrollado por Majeski y cols.<sup>172</sup>, basándose en un cuestionario previamente publicado por Yosipovich<sup>123</sup>. Los autores seleccionaron a 93 pacientes mayores de edad con psoriasis en placa moderada-grave de más de seis meses de evolución a los que les pasaron un cuestionario de once ítems para completar por el propio paciente examinando distintas facetas del prurito.

Se estudió la consistencia interna y la correlación con el DLQI, que es inversa y elevada (coeficiente de correlación de Pearson = 0,628), para decidir qué componentes eran los más apropiados para incluir en el cuestionario final. Después se demostró su validez, su consistencia interna y su fiabilidad test-retest. Se calculó la diferencia clínica mínimamente importante que es de aproximadamente dos puntos.

El resultado es un cuestionario compuesto por siete preguntas que valoran distintos aspectos del prurito: la temporalidad, la cualidad, el área afecta, la intensidad, la afectación del estado de ánimo, la afectación del ámbito sexual y la afectación del sueño. Se trata de un cuestionario completo, relativamente sencillo y que puede contestarse en menos de cinco minutos, lo que supone un gran valor para su uso en la práctica clínica habitual.

La puntuación se calcula de la siguiente forma: Se divide el resultado de cada pregunta entre el máximo posible de la pregunta, con lo cual el resultado máximo por cuestión será 1. A continuación se suma la puntuación de las 7 preguntas y se multiplica por 3. La puntuación total oscila entre 0 y 21, siendo 0 la ausencia d prurito y 21 el máximo prurito.

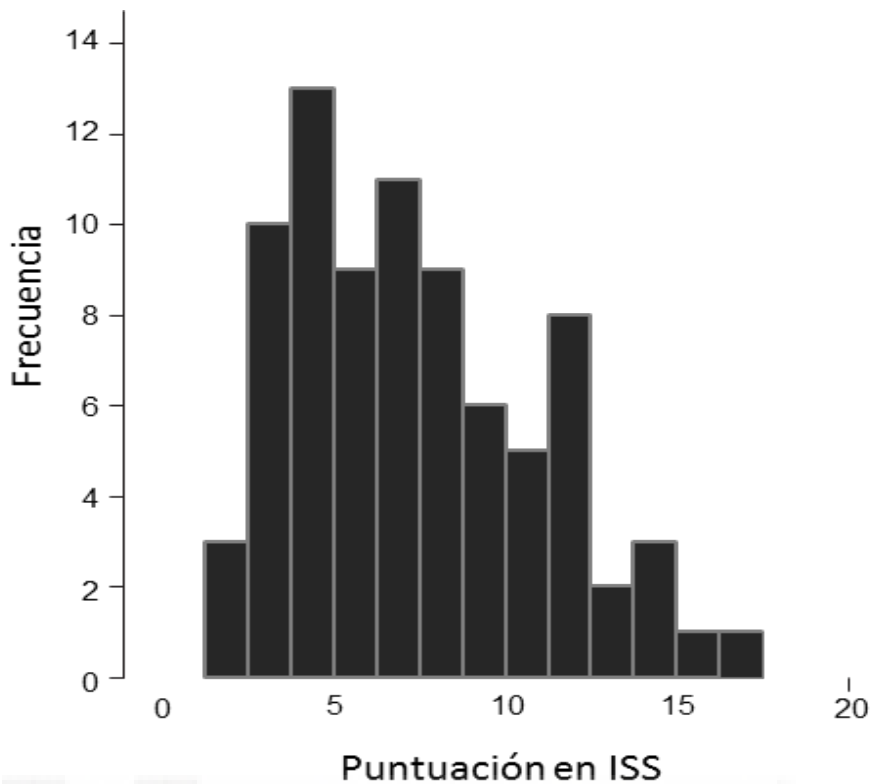


Figura 26. Puntuaciones obtenidas en el ISS por número de pacientes<sup>172</sup>.

Como se intuye en la anterior figura, estos autores encuentran una puntuación media del ISS en la psoriasis de 7,5 y demuestran una asociación estadísticamente significativa entre el ISS y el PASI. Además, también encuentran una asociación significativa entre el ISS y la sintomatología depresiva, ansiosa y el empeoramiento de la calidad de vida.

Su validez y fiabilidad se constatan en el artículo original y además ha sido traducida y validada al danés y al español.

Zachariae y cols.<sup>177</sup> han llevado a cabo la adaptación transcultural al danés y la validación de este cuestionario mediante el estudio de 83 pacientes con enfermedades pruriginosas entre las que se encuentra la urticaria, la dermatitis atópica, la psoriasis, el prurito genital y el prurito de origen renal, además de 20 controles.

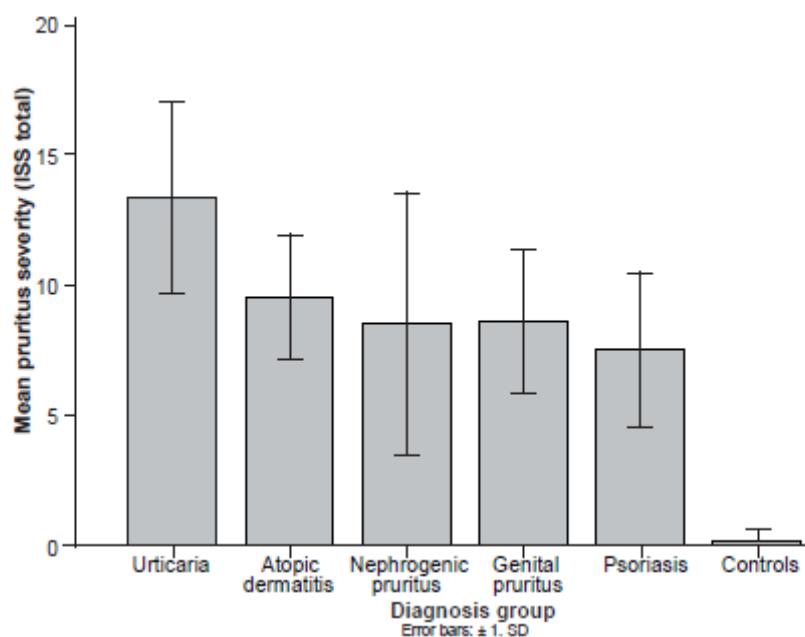


Figura 27. Valores medios del ISS según patología<sup>177</sup>.

En su estudio, se demuestra la existencia de dos subcomponentes del prurito, uno sensorial y otro afectivo como había sido previamente propuesto<sup>123,178</sup> y sugieren dividir la pregunta número 2 del cuestionario en dos subcuestiones que miden estas dos dimensiones diferentes; por un lado valorar el picor como urticante, punzante o ardiente y, por otro como molesto, insoportable o preocupante.

Dauden y cols.<sup>179</sup> llevan a cabo la adaptación cultural a nuestra lengua y validación de la escala en población adulta y pediátrica con dermatitis atópica. La versión obtenida consta de los mismos 7 ítems y se puntúa de la misma forma que la original (Anexo VI). En el estudio se demuestra su factibilidad, validez, sensibilidad al cambio y fiabilidad en términos de consistencia interna. La correlación con los índices de gravedad y de calidad de vida (DLQI) fue moderada.

Previamente otros dos instrumentos relevantes fueron desarrollados:

El primero, desarrollado por Yosipovich y cols<sup>123</sup> en 2001 tras el estudio de 145 pacientes con prurito urémico y, basado en la forma breve del cuestionario de dolor McGill, es un cuestionario administrado por el entrevistador, lo cual supone una importante limitación, que explora dimensiones sensoriales, afectivas y de calidad de vida. Carece de un método de puntuación que cuantifique la gravedad del síntoma, lo que lo hace inapropiado para la realización de estudios.

El segundo, el *Eppendorf Itch Questionnaire*, desarrollado por Darsow y cols<sup>171</sup> en 2001 tras su estudio

de 108 pacientes con Dermatitis Atópica; se basa en la forma larga del cuestionario de dolor McGill. Es un cuestionario largo, autoadministrado, que precisa de unos 30 minutos para completarse e incluye una detallada lista de descriptores sensoriales y afectivos, pero no valora la afectación de la calidad de vida y solo considera la intensidad del prurito en el momento de la evaluación; características que lo hacen poco útil para la práctica clínica habitual.

Ninguno de estos dos instrumentos cuantifica la gravedad del prurito ni ha sido validado en nuestra lengua.

### **1.10.2. Escalas para medir el dolor**

Las sensaciones de dolor y picor tienen mucho en común. Al igual que ocurre con el picor, la naturaleza subjetiva del dolor dificulta su medición de forma objetiva. Sin embargo, la valoración del dolor es esencial tanto en la práctica clínica habitual como en los ensayos clínicos.

Las PRO son actualmente consideradas el *gold standard* para la valoración del dolor de cualquier causa<sup>180</sup>.

En este sentido es importante diferenciar entre el dolor crónico y el agudo. En el caso del dolor agudo, la valoración de la intensidad, en ocasiones asociada al conocimiento de la localización y la temporalidad es muchas veces suficiente para caracterizar el dolor; sin embargo, en el caso del dolor crónico, de diferentes causas, el reto es mayor, ya que la valoración de su impacto físico, emocional, cognitivo, social y funcional es vital para la correcta caracterización del mismo.

#### **1.10.2.1. Escalas unidimensionales: Escala visual analógica, escala numérica y escala de descripción verbal**

Al igual que en el caso del prurito, para la valoración de la intensidad se utilizan estas tres escalas que son equivalentes a las descritas previamente; de hecho inicialmente se desarrollaron para la valoración del dolor y posteriormente su uso se ha extendido a otros síntomas<sup>175</sup>. Estas escalas han sido ampliamente validadas y traducidas a muchos idiomas, siendo su uso generalizado<sup>181</sup>.

Funcionan de forma óptima para la valoración del dolor actual, pero pueden usarse para evaluar el dolor medio, el menos intenso o el más intenso en las últimas 24 horas o en la última semana<sup>181</sup>.

Scott y Huskinsson encuentran una buena correlación de la gravedad del dolor entre la obtenida mediante la EVA y la obtenida mediante una escala descriptiva simple; sin embargo, la EVA resultó ser más sensible, y por ello, el método más recomendable para la valoración del dolor y su mejoría con los tratamientos dispensados<sup>182</sup>.

Parece que la EVA y la EN se correlacionan bien, dando valores prácticamente idénticos, son igual de sensibles a la hora de valorar el dolor postquirúrgico y ambas son superiores a la EV a la hora de detectar una diferencia<sup>181</sup>.

Según Breivik y cols.<sup>181</sup> la EN es más fácil de entender y más práctica que la EVA ya que puede utilizarse en encuestas telefónicas.

### **1.10.2.2. Escalas multidimensionales: valoración del dolor crónico**

Varias herramientas se han desarrollado para documentar el dolor crónico. Las que aquí se presentan han demostrado su fiabilidad y validez en varios idiomas y son las más ampliamente utilizadas<sup>181</sup>.

#### **Cuestionario breve del dolor**

Desarrollado originalmente como el *Wisconsin Brief Pain Questionnaire*<sup>168</sup>, para evaluar la gravedad e impacto del dolor en pacientes con cáncer, se le cambió el nombre en un estudio de validación posterior por el de Cuestionario Breve del Dolor<sup>183</sup>. También ha demostrado su validez en pacientes con dolor de origen no oncológico<sup>184</sup>.

Es un cuestionario autoadministrado y de fácil comprensión que contiene dos dimensiones, la intensidad con 4 ítems y el impacto en las actividades de la vida diaria, con 7 ítems, cada uno de los cuales se puntúa mediante una escala numérica que va del 0 (ausencia de dolor o de interferencia en las actividades diarias) al 10 (el peor dolor o la máxima afectación de las actividades). Estos 11 ítems proporcionan dos puntuaciones resumen, una para cada dimensión<sup>183</sup> (Anexo VII).

Existen dos versiones del mismo, una larga y una corta. Ambas incluyen los ítems previamente descritos y algunos más. En el caso de la versión corta añade un mapa corporal para localizar el dolor y dos preguntas sobre si toman medicación para el dolor y en qué medida ésta les alivia. La versión larga, además, incluye más preguntas sobre el tratamiento, las causas y características del dolor. Cabe destacar, que la diferencia más importante entre ambas radica en el marco temporal que estudian, que es de 24 horas en la versión corta y de una semana en la larga<sup>185</sup>.

La administración del cuestionario completo permite obtener información más precisa sobre las características del dolor; sin embargo cuando el objetivo es obtener una valoración rápida y precisa para la comparación de grupos o evaluación de cambios en los pacientes, es suficiente administrar los 11 ítems que constituyen las dos dimensiones<sup>185</sup>.

Badia y cols<sup>185</sup> han llevado a cabo la adaptación a nuestra lengua junto con la validación del cuestionario en pacientes oncológicos, mientras que de Andrés y cols.<sup>180</sup> la validan en pacientes con

dolor no oncológico y encuentran que el impacto que el distinto marco temporal tiene en los resultados es mínimo.

Existe una guía para usuarios desarrollada por el Dr. Cleeland en la que se explica el desarrollo del BPI, sus propiedades psicométricas y forma de medición, así como las traducciones disponibles y estudios de validación. Además aporta numerosa bibliografía sobre su uso en distintas enfermedades entre las que se encuentran diferentes procesos neoplásicos, enfermedades articulares, fibromialgia, enfermedad de Fabry, dolor quirúrgico y neuropático<sup>183</sup>.

En el presente estudio se ha utilizado una traducción al español de la versión corta del BPI facilitada por el *Department of Symptom Research* del Centro de Cáncer de la Universidad M.D. Anderson de Texas.

### **Cuestionario del dolor McGill**

Descrito en 1975 por Melzack<sup>186</sup>, tras estudiar a 297 pacientes de una clínica del dolor entre los que se encontraban 15 con patología dermatológica (la cuarta más frecuente). El objetivo era la valoración del dolor desde una triple perspectiva y para ello elaboraron un listado de términos descriptores que los pacientes utilizan para describir su experiencia dolorosa. Estos términos son 78 y se agrupan en 3 clases y 20 subclases.

Las tres perspectivas estudiadas son:

- Sensorial: descripción del dolor en términos temporoespaciales.
- Afectivo-motivacional: palabras relativas a la sensación de tensión, temor y aspectos neurovegetativos.
- Evaluativa: palabras que describen la sensación conjunta y subjetiva del dolor.

El autor desarrolló una forma de medición cuantitativa para poder extraer datos y analizarlos estadísticamente. Cada uno de los descriptores tiene asignado un número que permite obtener una puntuación con lo que se obtiene el "Índice de valoración del dolor". Además contiene un apartado para que el paciente refleje la intensidad del dolor que padece o "Índice de Intensidad del Dolor", que se mide en una escala verbal de 5 categorías de gravedad ascendente<sup>186,187</sup>.

El cuestionario McGill es un instrumento ampliamente aceptado entre los profesionales y una importante herramienta de valoración del dolor. Sin embargo, no carece de limitaciones. En primer lugar, no existe la categoría de "no dolor" y para algunos autores<sup>188</sup> presenta un vocabulario difícil de entender y que puede ser interpretado de diferentes formas dependiendo de la edad, sexo, nivel

cultural o posición social. Además, exige un período de tiempo bastante prolongado para completarse, entre 10 y 20 min<sup>187</sup>.

En este sentido, el propio autor, desarrolló más tarde una versión corta limitada a 15 adjetivos descriptivos, 11 de los cuales valoran la perspectiva sensorial y 4 la afectiva. Además incluye el Índice de Intensidad de Dolor de la escala original y una EVA. El tiempo que precisa para completarse es más reducido e incluye la categoría de “no dolor”, manteniendo una elevada y significativa correlación con el cuestionario del que proviene<sup>189</sup>.

Existen versiones disponibles en varios idiomas, sin embargo, los estudios de validación son escasos. Lázaro y cols<sup>190,191</sup> estudian las propiedades psicométricas de la versión corta en castellano en nuestro país y otros cuatro países latinoamericanos y aportan datos preliminares sobre su validez y fiabilidad, sugiriendo la realización de nuevos estudios para establecer su verdadera utilidad en la valoración del dolor. La evidencia de estudios posteriores demuestra la validez de las subescalas sensorial y afectiva, pero no de la evaluativa<sup>192</sup>.

### **1.10.2.3. Escalas para valoración del dolor neuropático**

El dolor neuropático como se ha comentado previamente se define como un dolor crónico secundario a una lesión (o disfunción) que afecta al sistema neurosensorial. Con frecuencia se asocia a alteraciones del sueño o del ánimo y suele ser más refractario al tratamiento que el dolor nociceptivo. Su origen es un daño estructural de las vías nociceptivas que pueden involucrar al receptor periférico, las vías de conducción y/o el cerebro y no requiere para su manifestación el estímulo de los nociceptores<sup>193</sup>.

No hay un consenso en cuanto a sus criterios diagnósticos, pero se ha demostrado que un número relativamente pequeño de descriptores es suficiente para discriminar este tipo de dolor, aunque ninguno haya demostrado ser específico o patognomónico<sup>194</sup>.

Existen tres escalas para el diagnóstico de este tipo de dolor validadas en español<sup>195-196</sup> y que se expondrán a continuación. En el presente trabajo se utilizó la primera de ellas siguiendo las recomendaciones de Hadman que tras hacer un estudio comparativo de las dos primeras concluye que a pesar de que las dos tienen un elevado valor discriminativo, el DN4 es particularmente recomendable para evaluar el dolor neuropático tanto en la práctica clínica como en los estudios de investigación<sup>197</sup>. Además, es una escala bastante más sencilla, como se aprecia en la siguiente exposición.

En general las tres escalas investigan la presencia de una serie de síntomas que aparecen más

típicamente en el dolor neuropático, algunos de los cuales se presentan en el siguiente cuadro de diagnóstico diferencial:

Tabla 1.10. Diagnóstico diferencial entre dolor neuropático y nociceptivo. Adaptado y traducido de Cohen S y cols<sup>198</sup>.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	DOLOR NEUROPÁTICO	DOLOR NOCICEPTIVO
<b>Causa</b>	Daño al sistema nervioso, usualmente acompañado de cambios maladaptativos	Daño a tejido actual o potencial
<b>Descriptor</b>	Lancinante, urente, punzante	Agudo, palpitante, presión
<b>Déficit sensorial</b>	Frecuente: adormecimiento, parestesias	Infrecuente: si está, no tiene distribución metamérica
<b>Déficit motor</b>	Puede haber déficit si hay nervios afectados. Distonías y espasticidad si hay lesiones del sistema nervioso	Puede haber debilidad por dolor
<b>Hipersensibilidad</b>	Dolor a menudo evocado por estímulos no dolorosos (alodinia) o respuesta exagerada a estímulos	Poco común, salvo en territorio vecino a la lesión
<b>Carácter</b>	Es frecuente la irradiación distal	Irradiación poco común y generalmente proximal a la lesión
<b>Paroxismos</b>	Exacerbaciones frecuentes e impredecibles	Poco comunes, asociados a actividad
<b>Signos autonómicos</b>	Cambios de color, temperatura, edema, diaforesis, en 30-50% de pacientes	Poco común

#### DN4: Douleur Neuropathique en 4 questions

Desarrollado por Bouhassira<sup>194</sup> en Francia, es un cuestionario que se administra por el clínico y consta de una parte descriptiva con 7 preguntas y 3 elementos de examen físico. Es un cuestionario corto y fácil de responder por el paciente y tiene una versión abreviada que prescinde de la exploración física y ha demostrado ser suficiente para el diagnóstico. Cada pregunta tiene un valor de un punto y se considera como sugestivo de dolor neuropático un valor mayor o igual a 4 o a 3 en el caso de la versión corta. Tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 90% (Anexo VIII).



**CUESTIONARIO DN4**

Por favor complete este cuestionario marcando una respuesta para cada número en las 4 preguntas:

ENTREVISTA		
Pregunta 1: ¿Tiene el dolor una o más de las siguientes características?		
	SI	NO
1- Quemazón		
2- Frio doloroso		
3- Calambres eléctricos		
Pregunta 2: ¿Está asociado el dolor con uno o más de los siguientes síntomas en la misma zona?		
4- Hormigueo	SI	NO
5- Alfileres y agujas		
6- Entumecimiento		
7- Picazón		
EXAMEN FÍSICO		
Pregunta 3: ¿Está el dolor localizado en una zona donde el examen físico puede mostrar una o más de las siguientes características?		
8- Hipoestesia al tacto	SÍ	NO
9- Hipoestesia a pinchazos		
Pregunta 4: En la zona dolorosa, el dolor es causado o incrementado por:		
	SI	NO
10- Cepillado suave de la piel		
Por cada respuesta positiva asigne un punto, por cada respuesta negativa asigne un valor de 0 (cero). Sume los puntos; si es mayor o igual a 4 se considera que hay dolor neuropático.		
Puntuación del paciente: /10		

Figura 28. Cuestionario DN4 para el valorar el dolor neuropático. Versión larga.

**LANSS: Escala de Leeds de Evaluación de Síntomas y Signos Neurológicos**

Desarrollado por Bennet en 2001<sup>199</sup>, es un cuestionario de 5 síntomas y 2 ítems de examen clínico. Si estos son positivos suman una puntuación, con un peso diferente en cada pregunta, siendo la puntuación máxima de 24. Un valor igual o superior a 12 es sugestivo de dolor neuropático. Su sensibilidad es del 82% y su especificidad está entre el 80 y el 94%.

ESCALA DEL DOLOR NEUROPÁTICO DEL LANSS		
DESCRIPCIÓN DEL DOLOR		
1. ¿Percibe el dolor como sensaciones extrañas y desagradables en su piel? Esas sensaciones podrían describirse con palabras como picazón, hormigueo, pinchazos y agujetas.	NO	0
	SÍ	5
2. ¿Su dolor hace que la zona dolorida tenga un aspecto diferente al normal? Ese aspecto podría describirse con palabras como moteado o más rojo o rosa de lo normal.	NO	0
	SÍ	5
3. ¿Hace su dolor que la piel afectada tenga una sensibilidad anormal al tacto? Esa sensibilidad anormal puede describirse como sensación desagradable ante ligeros toques de la piel, o dolor al usar ropa apretada.	NO	0
	SÍ	3
4. ¿Aparece su dolor repentinamente y a ráfagas, sin razón aparente cuando está usted quieto? Esas sensaciones pueden describirse con palabras como descargas eléctricas, sobresalto y ráfaga.	NO	0
	SÍ	2
5. ¿Su dolor le hace sentir como si la temperatura de la piel en la zona dolorida hubiera cambiado de forma anormal? Esas sensaciones pueden describirse con palabras como calor y ardiente.	NO	0
	SÍ	1
PRUEBAS SENSORIALES		
1. ALODINIA: Se examina la respuesta a ligeros toques con un paño de algodón sobre la zona no dolorida y luego sobre la dolorida.	NO	0
	SÍ	5
2. UMBRAL DE PINCHAZO ALTERADO: Se determina el umbral de pinchazo comparando la respuesta a una aguja de calibre 23 acoplada al cilindro de una jeringa de 2 mL y colocada suavemente sobre la piel en una zona no dolorida y luego en una zona dolorida.	NO	0
	SÍ	3
Puntuación total: 0 -24		
< 12 Poco probable que mecanismos neurológicos contribuyan al dolor del paciente		
>12 Probable que mecanismos neurológicos contribuyan al dolor del paciente		

Figura 29. Escala de dolor neuropático de Lanss.

### PainDETECT

Es un cuestionario autoadministrado desarrollado en Alemania que pregunta al paciente sobre su experiencia dolorosa en el momento y en las cuatro últimas semanas<sup>200</sup>. Consta de 4 bloques. El primero valora la intensidad mediante 3 escalas tipo Likert de 11 puntos de gravedad ascendente en referencia al dolor actual, máximo y medio en las últimas cuatro semanas. El segundo valora el curso del dolor mediante 4 gráficos. El tercero valora la presencia de dolor irradiado. Finalmente, el cuarto bloque, consiste en 7 ítems que se puntúan en una escala Likert de 6 puntos de gravedad ascendente que cuestionan sobre distintas sensaciones dolorosas. La puntuación se obtiene de los 3 últimos bloques y va de -1 a 38 puntos. Cuando es igual o superior a 19, la probabilidad de que se trate de un dolor neuropático es muy elevada. Tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 80%.

**painDETECT**
**PAIN QUESTIONNAIRE**

---

Date: \_\_\_\_\_ Patient: Last name: \_\_\_\_\_ First name: \_\_\_\_\_

How would you assess your pain now, at this moment?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 none max.

How strong was the strongest pain during the past 4 weeks?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 none max.

How strong was the pain during the past 4 weeks on average?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10  
 none max.

**Mark the picture that best describes the course of your pain:**

	Persistent pain with slight fluctuations	<input type="checkbox"/>
	Persistent pain with pain attacks	<input type="checkbox"/>
	Pain attacks without pain between them	<input type="checkbox"/>
	Pain attacks with pain between them	<input type="checkbox"/>

Please mark your main area of pain

Does your pain radiate to other regions of your body? yes  no

If yes, please draw the direction in which the pain radiates.

Do you suffer from a burning sensation (e.g., stinging nettles) in the marked areas?  
 never  hardly noticed  slightly  moderately  strongly  very strongly

Do you have a tingling or prickling sensation in the area of your pain (like crawling ants or electrical tingling)?  
 never  hardly noticed  slightly  moderately  strongly  very strongly

Is light touching (clothing, a blanket) in this area painful?  
 never  hardly noticed  slightly  moderately  strongly  very strongly

Do you have sudden pain attacks in the area of your pain, like electric shocks?  
 never  hardly noticed  slightly  moderately  strongly  very strongly

Is cold or heat (bath water) in this area occasionally painful?  
 never  hardly noticed  slightly  moderately  strongly  very strongly

Do you suffer from a sensation of numbness in the areas that you marked?  
 never  hardly noticed  slightly  moderately  strongly  very strongly

Does slight pressure in this area, e.g., with a finger, trigger pain?  
 never  hardly noticed  slightly  moderately  strongly  very strongly

(To be filled out by the physician)

never	hardly noticed	slightly	moderately	strongly	very strongly
<input type="checkbox"/> x 0 = 0	<input type="checkbox"/> x 1 =	<input type="checkbox"/> x 2 =	<input type="checkbox"/> x 3 =	<input type="checkbox"/> x 4 =	<input type="checkbox"/> x 5 =

Total score
out of 35

Figura 30. Escala PainDetect para el dolor neuropático.

Todas estas herramientas han sido diseñadas para el conocimiento de los síntomas de prurito y dolor en pacientes afectados de distintas patologías y, su desarrollo nos informa de la importancia que tienen para el conocimiento integral de las diferentes enfermedades. Su utilización en pacientes con psoriasis puede facilitarnos una valoración más amplia y completa de esta enfermedad.





## JUSTIFICACIÓN



## 2. JUSTIFICACIÓN

El estudio MAPP (*Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) es una encuesta poblacional multinacional que se realizó a pacientes, dermatólogos y reumatólogos de varios países de Norte América (Canadá y Estados Unidos) y Europa (Alemania, España, Francia, Italia y Reino Unido) con el objetivo de conseguir una mejora en el conocimiento de la carga que suponen la psoriasis y la artritis psoriásica y su tratamiento. Los resultados demostraron que la enfermedad supone una importante carga para el paciente y que son necesarios una adecuada y completa valoración del mismo, un acuerdo entre médicos y pacientes para definir los criterios de gravedad y los objetivos terapéuticos y, la prescripción y desarrollo de tratamientos seguros y eficaces<sup>98,99</sup>.

De los hallazgos que esta encuesta trajo a la luz, destaca la diferencia en los factores que según médicos y pacientes contribuyen a la gravedad de la psoriasis, siendo para los pacientes el prurito el factor más importante<sup>98</sup> mientras que para los médicos lo era la localización/tamaño de las lesiones<sup>99</sup>.

La encuesta MAPP y los estudios previamente expuestos nos demuestran la alta frecuencia de sintomatología en la psoriasis cuya percepción por parte del paciente es subjetiva, suponiendo para muchos de ellos una discapacidad en relación con su enfermedad, incluso en aquellos con bajo nivel de estrés psicológico. Los dermatólogos deben plantearse incluir la evaluación de estos síntomas tanto para la valoración de la respuesta a los tratamientos en los ensayos clínicos, como en la práctica clínica diaria, puesto que los PROs son tan importantes o más que la mera valoración objetiva de la gravedad a la hora de decidir la terapia y evaluar la respuesta a la misma.

Aunque en la práctica clínica diaria sabemos que las placas de psoriasis pican, queman, duelen y sangran, desconocemos cuánto y cómo lo hacen ni si el dolor y el prurito son diferentes en los distintos tipos de psoriasis o en función del PASI o la extensión.

Sería interesante en las consultas, prestar más atención a la presencia, intensidad y relevancia de estos síntomas en los pacientes con psoriasis y, teniendo en cuenta los resultados de los estudios de investigación, una vez conocidos los datos objetivos y subjetivos, deberíamos buscar un plan terapéutico con múltiples fines, incluyendo además del tratamiento tradicional, aquel dirigido a mejorar el prurito, el dolor, la calidad del sueño y el estrés psicológico, de cara a conseguir la mejoría de las lesiones cutáneas y de la percepción de la calidad de vida<sup>158</sup>.

En base a todos estos antecedentes, consideramos de gran interés valorar la frecuencia e intensidad del dolor y el prurito en pacientes con psoriasis diagnosticados en nuestro hospital; la relación entre dichos síntomas y la gravedad de la psoriasis en su conjunto y su influencia en la calidad de vida de

los enfermos; para de esta forma buscar la correcta aproximación terapéutica para cada uno de ellos.

Además, con el fin de comprender mejor la fisiopatología del prurito y del dolor y en el futuro contribuir al desarrollo de fármacos orientados a su control, es fundamental determinar y caracterizar las principales citocinas relacionadas con estos síntomas en la población de pacientes con psoriasis moderada-grave.







**HIPÓTESIS DE TRABAJO**



### 3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los pacientes con psoriasis tienen prurito y dolor cutáneo. La presencia e intensidad de esta sintomatología se asocia con la gravedad de la enfermedad.

Cuanto mayor es la gravedad del prurito y del dolor mayor es la afectación de la calidad de vida de los pacientes con psoriasis.

Los pacientes con psoriasis y prurito tienen niveles sanguíneos elevados de ciertas citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17 e IL-31 y su aumento está en relación con la intensidad del mismo.

Los pacientes con psoriasis y dolor tienen niveles sanguíneos elevados de ciertas citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17 e IL-31 y su aumento está en relación con su intensidad del mismo.

La escala ISS es adecuada para valorar la gravedad del prurito en pacientes con psoriasis. Su puntuación se relaciona tanto con la intensidad de los síntomas como con la afectación de la calidad de vida.







## **OBJETIVOS**



## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. OBJETIVO GENERAL**

Estudiar la prevalencia e intensidad del prurito y el dolor en una serie de pacientes diagnosticados de psoriasis moderada-grave en el Hospital General Universitario de Elda.

### **4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Conocer la relación entre la presencia e intensidad del prurito y la gravedad de la psoriasis medida por PASI, BSA y PGA, así como la calidad de vida medida por DLQI.

Estudiar la relación entre la presencia e intensidad del prurito y los niveles sanguíneos de interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, e IL-31) e Ig E.

Conocer la relación entre la presencia e intensidad del dolor y la gravedad de la psoriasis medida por PASI, BSA y PGA, así como la calidad de vida medida por DLQI.

Evaluar las características del dolor cutáneo en la psoriasis (neuropático o no neuropático) y la relación entre el dolor y los niveles sanguíneos de interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, e IL-31).

Evaluar la relación entre la presencia e intensidad del prurito y la presencia e intensidad del dolor.

Describir las propiedades psicométricas de la escala ISS para la valoración de la gravedad del prurito en pacientes con psoriasis.







## **MATERIAL Y MÉTODOS**



## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio se llevó a cabo cumpliendo con los principios de la declaración de Helsinki y tras la aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Elda.

### **5.1 ÁMBITO DEL ESTUDIO**

El estudio incluyó a pacientes mayores de 18 años de edad de ambos sexos, diagnosticados de psoriasis moderada-grave en el Hospital General Universitario de Elda, hospital del Departamento de salud 18 de la Comunidad Valenciana, en el período de tiempo comprendido entre el 1 de marzo y el 31 de diciembre de 2016. El diagnóstico de psoriasis debía haberse realizado al menos seis meses antes del comienzo del reclutamiento.

### **5.2. DISEÑO DEL ESTUDIO**

El diseño elegido para el trabajo fue un estudio descriptivo de tipo transversal.

### **5.3. POBLACIÓN A ESTUDIO**

#### **5.3.1. Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos.
- Diagnosticados de psoriasis al menos seis meses antes del comienzo del estudio.
- Diagnosticados de psoriasis moderada o grave definida como PASI mayor de 10 y/o BSA mayor de 10 y/o DLQI mayor de 10 en el momento de la inclusión, independientemente de si estaban o no en tratamiento.
- Pacientes capaces de comprender y otorgar el consentimiento informado para el estudio.

#### **5.3.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de 18 años.
- Signos evidentes de sobreinfección de las lesiones psoriásicas que puedan influir en la sintomatología de las mismas.
- Enfermedades cutáneas concomitantes que cursen con prurito o dolor cutáneo.
- Trastorno psiquiátrico o cognitivo que impida la respuesta a los cuestionarios.

- Pacientes incapaces de comprender o que se niegan a otorgar el consentimiento informado.

### 5.3.3. Selección del grupo control

Para el estudio comparativo de los niveles sanguíneos de interleucinas se recogió un grupo control de entre los acompañantes de los pacientes. Estas personas eran mayores de 18 años, no padecían enfermedades cutáneas ni sistémicas que pudieran causar prurito y tras la explicación pertinente fueron capaces de comprender y otorgar el consentimiento informado.

Además, se recogió un segundo grupo control compuesto por los pacientes del estudio con psoriasis que no presentaban prurito en el momento de la exploración y por aquellos en los que el prurito había desaparecido tras un tratamiento adecuado en la visita de seguimiento a los 3 meses.

### 5.3.4. Cálculo de predeterminación del tamaño muestral

Con una población en el Departamento 18 estimada en 210.000 y considerando una prevalencia de la psoriasis de alrededor del 2,3%, en nuestra área alrededor de 4.830 pacientes padecen psoriasis. Tomando datos de un estudio multicéntrico hecho en población española<sup>201</sup> en el que se estimó una prevalencia de psoriasis moderada grave del 6,7%, en nuestras consultas deberían atenderse alrededor de 325 pacientes con psoriasis moderada-grave.

Con una población estimada de 325 pacientes con psoriasis moderada-grave en el área y definiendo un intervalo de confianza del 95%, una precisión igual o inferior al 7%, una prevalencia estimada en la población para la dolor del 40 %, se estimó incluir 119 pacientes con psoriasis moderada-grave.

Tabla 5.1. Estimación del tamaño muestral.

<b>ESTIMAR UNA PROPORCIÓN</b>	
Total de la población (N)	325
Nivel de confianza o seguridad (1- $\alpha$ )	95%
Precisión (d)	7%
Proporción (valor aproximado del parámetro que queremos medir)	40%
(Si no tenemos dicha información $p = 0,5$ que maximiza el tamaño muestral)	
<b>TAMAÑO MUESTRAL (n)</b>	
<b>119</b>	
El tamaño muestral ajustado a pérdidas	
Proporción esperada de pérdidas (R)	4%
Muestra ajustada a las pérdidas	124

### **5.3.5. Estrategia de reclutamiento de los pacientes**

Durante el período del estudio (10 meses) se seleccionaron a todos aquellos pacientes que siendo mayores de 18 años y habiendo sido diagnosticados de psoriasis al menos 6 meses antes, cumplieran los criterios clínicos definitorios de psoriasis moderada-grave, es decir, BSA mayor o igual a 10 y/o PASI mayor o igual a 10 y/o DLQI mayor o igual a 10, que acudieron de forma consecutiva al centro y firmaron el consentimiento informado correspondiente para la participación en este estudio.

## **5.4. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES**

### **5.4.1. Variables identificativas**

- Número de registro: Para mantener la plena confidencialidad, cada vez que se introdujo un paciente en la base de datos se le asignó un código numérico. Estos números siguen el orden consecutivo de introducción del episodio de anamnesis y exploración en la base de datos y están vinculados con el número de la tarjeta sanitaria del paciente, así como con el nombre y apellidos, en un documento que sólo conoce el investigador principal.
- Fecha de nacimiento del paciente.
- Fecha de exploración: corresponde a la fecha en la que se seleccionó y exploró al paciente.

### **5.4.2. Variables sociodemográficas**

- Edad del paciente en el momento del estudio, se recogió de forma numérica.
- Sexo del paciente: entendiéndose como tal el sexo biológico. Fue categorizada en masculino y femenino.
- Nivel de estudios: se categorizó en tres niveles:
  - Básicos: Sin estudios, primaria o secundaria
  - Medios: Bachiller o formación profesional
  - Superiores o universitarios.
- Antecedentes familiares de psoriasis: se categorizó en presencia o ausencia de enfermedad en familiares de la misma generación o previas (si / no).

### 5.4.3. Variables somatométricas

- Perímetro abdominal en centímetros como medida antropométrica para determinar la grasa acumulada en el cuerpo: Se midió colocando la cinta métrica equidistante al reborde costal anterior y la cresta ilíaca anterior y se categorizó como presencia o ausencia de obesidad abdominal si la medición era superior a 88 centímetros en mujeres y a 102 centímetros en hombres<sup>202</sup>.
- Tensión arterial: Se efectuaron dos medidas separadas por 1-2 minutos y se realizó una media. Se categorizó como presencia de hipertensión arterial si los valores eran iguales o superiores a 140 mm Hg de tensión sistólica y/o a 90 mm Hg de tensión diastólica. Si eran inferiores se categorizó como ausencia<sup>202</sup>.

Tabla 5.2. Criterios diagnósticos de HTA.

CATEGORÍA	TENSIÓN SISTÓLICA (mmHg)		TENSIÓN DIASTÓLICA (mmHg)
ÓPTIMA	< 120	Y	< 80
NORMOTENSIÓN	120-139	y/o	80-89
HIPERTENSION	≥ 140	y/o	≥ 90

- Peso en kilogramos.
- Talla en centímetros.

Estos dos valores se utilizaron para el cálculo de la siguiente variable:

- Índice de masa corporal: Calculado según la fórmula:  $IMC = \text{Peso en kg} / \text{talla en cm}^2$ , que después se categorizó según la definición de la OMS.

Tablas 5.3. Categorías de peso según el IMC

< 18.49	Infrapeso
18.50 - 24.99	Peso Normal
25.00 - 29.99	Sobrepeso
>30.00	Obeso

#### 5.4.4. Variables relativas a la enfermedad

- Fecha de diagnóstico: Se consideró como tal el año en que se diagnosticó el primer brote.
- Tipo de psoriasis: En función del tipo mayoritario de lesiones. Se categorizó en:
  - Psoriasis en placas: Placas eritematodescamativas de bordes demarcados de distribución relativamente simétrica y extensión variable.
  - Psoriasis en gotas: Placas eritematodescamativas de hasta 2 centímetros y distribución normalmente generalizada.
  - Psoriasis pustulosa: Presencia de múltiples pústulas estériles sobre una base eritematosa.
  - Psoriasis eritrodérmica: Presencia de eritema generalizado con descamación fina.
- Localización de las lesiones de psoriasis:
  - Cuerpo (Si / No)
  - Invertida o de los pliegues (Si / No)
  - Ungueal (Si / No)
  - Cuero cabelludo (Si / No)
  - Palmoplantar (Si/No)
- Gravedad medida de forma numérica mediante:
  - BSA o Porcentaje de la superficie corporal afectada. La forma utilizada para su obtención fue usando la superficie de la palma de la mano del propio paciente, con dedos incluidos como equivalente al 1% de su superficie corporal.
  - sPGA o *Static Physician's Global Assessment* (Anexo III). Se trata del estándar para la valoración por parte del médico de las características de la psoriasis en el momento de la exploración. A cada paciente se le asignó una de las 7 categorías numéricas (del 0 al 6) según su menor o mayor gravedad.
  - PASI o *Psoriasis Area Severity Index* (Anexo II). Se trata de un valor numérico que va del 0 al 72 (de menor a mayor gravedad) y que se calcula según una fórmula matemática que combina el valor que el médico otorga a cuatro parámetros de la enfermedad, eritema, descamación, infiltración y superficie afectada en las cuatro

diferentes localizaciones (cabeza, tronco, extremidades superiores y extremidades inferiores). Para mayor facilidad en el estudio se utilizó para su cálculo, la aplicación para telefonía móvil Psoriasis Calc® proporcionada por la Academia Española de Dermatología y Venereología. <https://play.google.com/store/apps/details?id=org.dipler.psoriasiscalc.android&hl=en>

- Calidad de vida asociada a la enfermedad medida mediante el cuestionario de calidad de vida específico DLQI (Anexo IV) que aporta un valor numérico comprendido entre el 0 y el 30, mayor a mayor afectación de la calidad de vida.

#### 5.4.5. Variables relativas a la sintomatología

- Intensidad del prurito en la última semana medida mediante EVA en centímetros (Anexo V). Se obtendrá un dato numérico del 0 al 10 en función de la menor o mayor intensidad. A su vez esta escala categorizó el prurito según la puntuación obtenida en:
  - Leve: < 4
  - Moderado: 4 - 7
  - Grave: > 7
- Intensidad del dolor en la última semana medida mediante EVA en centímetros (Anexo V). Se obtendrá un dato numérico del 0 al 10 en función de la menor o mayor intensidad. A su vez esta escala categorizó el prurito según la puntuación obtenida en:
  - Leve: < 4
  - Moderado: 4 - 7
  - Grave: > 7
- Intensidad y calidad de prurito medida mediante ISS (Anexo VI). Su valoración es numérica y va del 0 al 21 conforme se incrementa la gravedad del prurito. Esta escala ha sido elegida, además de por su multidimensionalidad y sencillez, por ser la única validada en nuestro idioma. Para su utilización se obtuvo el consentimiento por parte de los autores originales.
- Intensidad del dolor cutáneo medida mediante BPI-I en las últimas 24 horas (Anexo VII). Se obtiene calculando la media de las 4 primeras cuestiones de la escala referentes a la intensidad del prurito (máximo, mínimo, medio y en el momento actual). Cada una de ellas se puntúa en una escala Likert de 0 a 10 por lo que se obtendrá un valor numérico que va del 0 al 10 en



función de la menor o mayor intensidad.

- Afectación de las actividades de la vida diaria medido mediante BPI-F en las últimas 24 horas (Anexo VII). Se obtiene calculando la media de las cuestiones 5 a 11 de la escala que hacen referencia a la afectación de varias funciones de la vida diaria. Cada una de ellas se puntúa en una escala Likert de 0 a 10 por lo que se obtendrá un valor numérico que va del 0 al 10 en función de la menor o mayor afectación.

Estas dos últimas variables forman parte de la escala BPI, escala multidimensional ampliamente utilizada para la valoración del dolor de causa oncológica y no oncológica y ha sido validada para ambos casos. De nuevo, se solicitó y obtuvo autorización de sus autores originales para su uso.

- Calidad del dolor (neuropático frente a no neuropático) medido mediante DN4 (Anexo VIII). Una puntuación mayor o igual de 3 fue considerada como dolor neuropático.

#### 5.4.6. Variables relativas al tratamiento

- Tratamiento actual: El utilizado para la psoriasis en el momento de la exploración:
  - Corticoides tópicos (Si / No)
  - Calcipotriol+betametasona tópico (compuesto comercializado) (Si / No)
  - Inhibidores de la calcineurina tópicos (Si / No)
  - Acitretina oral (Si / No)
  - Ciclosporina oral (Si / No)
  - Metotrexato oral o intramuscular (Si / No)
  - Infliximab (Si / No)
  - Etanercept (Si / No)
  - Adalimumab (Si / No)
  - Ustekinumab (Si / No)
  - Secukinumab (Si / No)
  - Apremilast (Si / No)
- Tratamientos previos: Se recogieron los tratamientos utilizados para la psoriasis hasta el momento, precisando especialmente el utilizado en los últimos seis meses.

- Corticoides tópicos (Si / No)
- Calcipotriol+betametasona tópico (compuesto comercializado) (Si / No)
- Inhibidores de la calcineurina tópicos (Si / No)
- Acitretina oral (Si / No)
- Ciclosporina oral (Si / No)
- Metotrexato oral o intramuscular (Si / No)
- Infliximab (Si / No)
- Etanercept (Si / No)
- Adalimumab (Si / No)
- Ustekinumab (Si / No)
- Secukinumab (Si / No)
- Apremilast (Si / No)
- Tratamientos actuales no para la psoriasis: se recogieron todos aquellos tratamientos pautados por diferentes médicos para enfermedades diferentes a la psoriasis

#### **5.4.7. Variables relativas a las comorbilidades**

- Comorbilidades asociadas: Se categorizó como presencia o ausencia de las siguientes comorbilidades típicamente asociadas a la psoriasis cuando en la historia electrónica del paciente había constancia de su diagnóstico y/o tratamiento.
  - Artritis Psoriásica (Si / No)
  - Hipertensión arterial (Si / No)
  - Obesidad (Si / No)
  - Diabetes Mellitus (Si / No)
  - Enfermedad cardiovascular (Si / No)
  - Insuficiencia renal crónica (Si / No)
  - Hígado graso no alcohólico (Si / No)
  - Hábito tabáquico (Si / No)

- Coexistencia o antecedentes personales de dermatosis inflamatorias típicamente pruriginosas:
  - Dermatitis Atópica (Si / No)
  - Eccema (Si / No)
  - Liquen Plano (Si / No)
- Otras: Presencia o ausencia de otros antecedentes patológicos

#### **5.4.8. Variables analíticas**

- Niveles sanguíneos de colesterol total, HDL, LDL, TG, Cr, FG, GOT, GPT, LDH, HB1Ac
- Niveles sanguíneos de VSG y PCRu
- Niveles sanguíneos de IgE
- Niveles sanguíneos de IL1- $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17 e IL-31

#### **5.5. RECOGIDA DE VARIABLES**

La recogida de las variables se llevó a cabo por los investigadores que formaron parte del estudio en las consultas hospitalarias. Los datos se incluyeron en un CRD y posteriormente en una base de datos diseñada para el estudio.

Tras comprobar el cumplimiento de los tres primeros criterios de inclusión, se realizó una exploración física para valoración del BSA, PGA y PASI y el paciente completó el DLQI. En caso de BSA mayor o igual de 10 y/o PASI mayor o igual de 10 y/o DLQI mayor o igual de 10 se procedió a la explicación del funcionamiento del estudio y se entregó la hoja de consentimiento informado del estudio (Anexo X) y el consentimiento informado del Biobanco (Anexo XI) para su firma.

El Biobanco es una institución localizada en el Hospital General Universitario de Alicante que se encarga de la preservación y almacenamiento de sangre y tejidos biológicos en las condiciones adecuadas, para su posterior estudio. Para poder hacer uso de sus medios e instalaciones se firmó un contrato entre los investigadores, el Hospital General de Elda y el Biobanco.

Tras la firma de los consentimientos informados se realizó una anamnesis para recoger las variables sociodemográficas, relativas a la enfermedad, al tratamiento y a las comorbilidades conocidas. Estas dos últimas se comprobaron en la historia clínica electrónica del paciente (Abucasis).

Abucasis es un sistema de soporte informatizado implantado por la Consejería de Sanidad para la gestión integral de la actividad, tanto administrativa como asistencial que se realiza en los centros

públicos de Atención Primaria y centros de Especialidades de la Comunidad Valenciana. Es una base de datos que permite a los profesionales la recogida y almacenamiento de datos sociodemográficos y relativos a las enfermedades y la prescripción farmacológica.

A continuación, se procedió a la recogida de las variables somatométricas por parte del personal de enfermería utilizando nuestro aparataje de consulta, peso, tallímetro, cinta métrica y tensiómetro en todos los pacientes para garantizar la máxima homogeneidad.

En ese momento, se explicó al paciente la forma de rellenar los cuestionarios y escalas (EVAs, ISS y BPI) y se dejó un tiempo en la consulta adjunta para completarlos. El personal de enfermería completo con el paciente el cuestionario DN4.

Finalmente, y tras comprobar la recogida de todos los datos, se solicitó analítica sanguínea para determinación de las variables analíticas que el paciente se realizó entre 1 y 15 días más tarde tras ayuno nocturno en el laboratorio del hospital.

El cálculo del IMC se realizó posteriormente utilizando otros datos previamente recogidos (peso y talla). Todos estos datos fueron recogidos en el CRD (Anexo XII).

Además de las determinaciones bioquímicas previamente descritas que se realizaron en el laboratorio del hospital, a los pacientes se les recogió una muestra de 5 centilitros de suero que se envió al Biobanco del Hospital General de Alicante para su procesamiento y custodia. También se envió sangre de los 23 controles no psoriásicos que aceptaron participar en el estudio. Posteriormente, con este suero se determinaron la IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17 e IL-31 en el laboratorio de Inmunología perteneciente al departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández de Alicante.

La medición de las citocinas se realizó con la técnica ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) tipo sándwich (Figura 3). Su fundamento se basa en la captura del antígeno, en nuestro caso la citoquina que se desea determinar, entre dos anticuerpos, el segundo de los cuales contiene un sustrato susceptible de ser degradado por una enzima, dando color en función de la cantidad de antígeno capturado. La alta sensibilidad y especificidad de este método permite detectar pequeñas concentraciones de interleucinas en suero, convirtiéndolo en la técnica idónea para este fin.

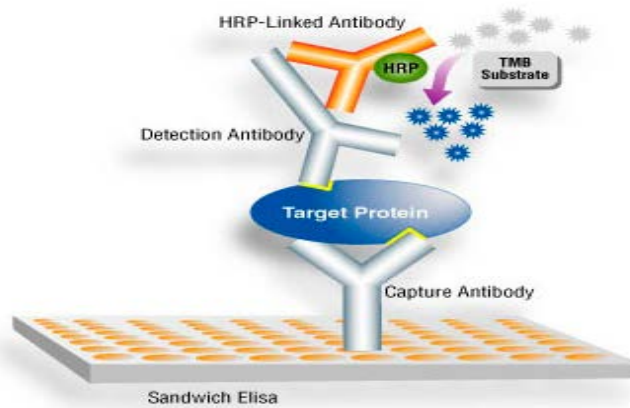


Figura 31. Fundamento del ELISA tipo Sandwich. Tomado de: [www.taper.es/kits-elisa/](http://www.taper.es/kits-elisa/)

La medición de IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 e IL-17 se realizó mediante el kit comercial ELISA Ready-SET-Go! de Affymetrix eBioscience. Estos kits proporcionan los reactivos necesarios para su realización, así como dos placas de 96 pocillos cada una. Se siguió el protocolo proporcionado por el fabricante.

La medición de IL-31 se realizó mediante el kit comercial Human IL-31 Coated ELISA Kit (Bender MedSystems GmbH, Vienna, Austria).

## **5.6. ANÁLISIS DE LOS DATOS**

Las variables se incluyeron en una base de datos en el programa Access Microsoft y posteriormente los resultados fueron exportados al paquete SPSS versión 22.0<sup>®</sup> (Chicago, Illinois, EUA) para la realización del análisis estadístico. Se consideraron como estadísticamente significativas las diferencias con valor de  $p < 0,05$ .

Las variables categóricas se presentan como número y proporción, y se compararon mediante el test  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher para valores esperados  $< 5$ .

Las variables continuas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar (DE) y mediana con su recorrido intercuartílico (RIC) [p25-p75]. Se estudió la distribución mediante el gráfico de tallo y hojas y el test de Kolmogorov-Smirnov para ver si seguían una distribución normal. Aquellas variables con distribución normal se compararon mediante el test  $t$  de Student para variables independientes y ANOVA, aplicando la corrección de Leneve en caso de varianzas no homogéneas. Para el estudio de contrastes no planeados o *post-hoc* de las diferencias entre tres grupos de las IL se utilizó el test T2 de Tamhane (varianzas desiguales). Las variables continuas con distribución no normal se compararon mediante la prueba no paramétrica de  $U$  de Mann Whitney y la de Kruskal Wallis.

La correlación entre variables continuas se realizó mediante los test de correlación de Pearson o Spearman y se muestran gráficamente mediante el gráfico nube de puntos, con línea de ajuste y el valor  $R^2$  del coeficiente de determinación. Se consideró débil una correlación  $\leq 0,3$ , moderada entre  $0,3 - 0,5$  y fuerte  $\geq 0,5$ .

En casos apropiados se representó el gráfico de Bland Altman o de diferencias frente a las medias.

El ajuste multivariado se realizó mediante regresión logística incluyendo aquellas variables con  $p < 0,05$  en el análisis univariado y aquellas de reconocida relación con la variable dependiente. La medida del grado de asociación se muestra como odds ratio (OR) con el intervalo de confianza del 95%.

Para el estudio de las propiedades psicométricas de la escala ISS se utilizó, el coeficiente alfa de Cronbach para valorar la fiabilidad o consistencia interna, así como el análisis factorial (análisis de componentes principales con rotación Varimax) y los coeficientes de correlación de Pearson y Spearman para valorar la validez del instrumento.

El valor mínimo aceptado del alfa de Cronbach para considerar la escala fiable es de 0,7. Valores inferiores indican que la escala es poco homogénea, que puede estar evaluando diferentes fenómenos y que no muestra consistencia ante diferentes condiciones de aplicación. Por otro lado, valores superiores a 0,9 sugieren una estructura demasiado homogénea, en la cual probablemente existan ítem redundantes<sup>169</sup>. Cuando el valor alfa de alguno de los ítems es superior al valor del alfa total, puede indicar que ese ítem no aporta información relevante o es redundante y su eliminación supondría un aumento de la fiabilidad.

El objetivo de análisis factorial es determinar la estructura más eficiente de una escala, agrupando la totalidad de los ítems que la conforman en uno o más componentes o factores que determinarán la uni o multidimensionalidad de la escala. Los distintos ítems se agrupan en aquel componente para el que muestran un coeficiente más elevado<sup>169</sup>. Los factores obtenidos explican un porcentaje de la varianza que solo alcanza el 100% cuando el número de factores es el mismo que el de ítems, pero a costa de perder eficiencia.

La validez de criterio establece el grado en que la puntuación obtenida a partir de una escala es válida, al compararlo con un estándar o patrón de referencia que esté ampliamente aceptado y haya demostrado ser un instrumento fiable y válido para la medición del fenómeno de interés. Para su evaluación se establece una correlación entre las puntuaciones de ambas escalas<sup>169</sup>. Hemos de precisar que si la finalidad de la validación de una nueva escala está fundamentada en que ésta presenta mayor utilidad, ya sea por la simplicidad en su aplicación, calificación, comodidad para el

individuo, economía, disminución del error de medida y pertinencia; la validación de criterio requiere la obtención de correlaciones iguales o mayores a 0,8, las cuales indican que las dos escalas son psicométricamente iguales. Si la finalidad es mostrar que la nueva escala es más válida y mejor que el instrumento de referencia, lo ideal sería obtener correlaciones entre 0,3 y 0,7; las cuales indican que los dos instrumentos son diferentes aunque miden el mismo atributo<sup>169</sup>.









## RESULTADOS



## 6. RESULTADOS

### 6.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE PACIENTES QUE PARTICIPÓ EN EL ESTUDIO

Durante la etapa de recogida de datos se ofreció participar en el estudio a todos aquellos pacientes con psoriasis que cumplían los criterios de inclusión. Todos los pacientes aceptaron y la muestra final la conformaron 119. Ocho de los pacientes no acudieron a la extracción sanguínea programada pocos días después de la anamnesis y exploración en el laboratorio del hospital, en 4 de ellos empleamos los datos de una analítica realizada en el mismo laboratorio en un plazo inferior a 3 meses.

#### 6.1.1. Características sociodemográficas

Las características demográficas de nuestra muestra se resumen en la tabla 6.1. La media de edad de nuestra población fue de 46 años y la proporción de varones era mayor que la de mujeres (64,7 frente a un 35,3%). La mayor parte de los pacientes tenía un nivel de estudios básico (primaria o secundaria).

Tabla 6.1. Características sociodemográficas de nuestra población.

<b>Edad (años)</b>	
Media $\pm$ DE	46 $\pm$ 15,1
Rango	18 - 85
<b>Sexo</b>	
Varón	77 (64,7%)
Mujer	42 (35,3%)
<b>Nivel de estudios</b>	
Primaria – Secundaria	80 (67,2%)
Formación profesional - Bachiller	25 (21,0%)
Universitario	14 (11,8%)

DE: desviación estándar.

#### 6.1.2. Características clínicas de los pacientes

Los antecedentes clínicos de los pacientes se describen en la tabla 6.2. Más de la mitad de los pacientes tenía antecedentes familiares de la enfermedad y la forma clínica más común fue la psoriasis en placas o psoriasis vulgar, que apareció en el 92,4% de los afectados. Las localizaciones más frecuentes fueron el cuerpo (tronco, abdomen y extremidades) (94,1%) y el cuero cabelludo (62,2%) seguidos por la localización ungueal (32,8%). Las localizaciones no fueron excluyentes y por lo

tanto la suma de sus porcentajes es mayor a 100.

Tabla 6.2. Características clínicas de la psoriasis en nuestra población.

<b>Antecedentes familiares de psoriasis</b>	64 (53,8%)
<b>Tipo de psoriasis</b>	
Gotas	9 (7,6%)
Placas	110 (92,4%)
<b>Localización</b>	
Cuerpo	112 (94,1%)
Cuero cabelludo	74 (62,2%)
Ungueal	39 (32,8%)
Dorso de manos	30 (25,2%)
Facial	19 (16,0%)
Invertida	16 (13,4%)
Palmoplantar	11 (9,2%)
Genital	7 (5,9%)
<b>Años con psoriasis</b>	
Media ± DE	16,8 ± 13,3
Rango	1 - 56

DE: desviación estándar.

#### 6.1.2.1. Criterios de gravedad

En cuanto a los principales criterios de gravedad, BSA, PASI y DLQI nuestra población mostró unas medianas de 11, 10 y 10 respectivamente. A destacar que casi un 75% de los pacientes tenía una afectación de moderada a muy grave de su calidad de vida en relación con la enfermedad.

Tabla 6.3. Criterios de gravedad de la psoriasis.

<b>Criterios de gravedad</b>	
<b>Superficie corporal afecta (BSA)*</b>	
Media ± DE	11,1 ± 7,3
Rango	1 - 54
Mediana (RIC)	11 (7 - 13)
<b>Superficie corporal afecta (BSA)*</b>	
0 - 1: Blanqueado o casi blanqueado	2 (1,7%)
2 - 5: Leve	20 (16,8%)
6 - 10: Moderado	34 (28,6%)
> 10: Grave	63 (52,9%)
<b>Valoración global del médico (PGA)*</b>	
Media ± DE	3,4 ± 1,3
Rango	1 - 6
Mediana (RIC)	3 (3 - 4)
<b>Índice de gravedad y área de psoriasis (PASI)*</b>	
Media ± DE	9,8 ± 4,4
Rango	1,6 - 29,2
Mediana (RIC)	10,0 (6,6 - 12,2)
<b>Escala de calidad de vida (DLQI)*</b>	
Media ± DE	10,9 ± 6,6
Rango	1 - 29
Mediana (RIC)	10 (5 - 16)
<b>Escala de calidad de vida (DLQI)</b>	
0-1: Sin efecto	4 (3,4%)
2-5: Efecto leve	26 (21,8%)
6-10: Efecto moderado	32 (26,9%)
11-20: Efecto grave	43 (36,1%)
21-30: Efecto muy grave	14 (11,8%)

\* Variables cuantitativas que no siguen una distribución normal.

DE: desviación estándar; RIC: recorrido intercuartílico.

### 6.1.2.3. Tratamientos para la psoriasis

La gran mayoría de los pacientes durante los seis meses previos a la inclusión había recibido tratamiento tópico y el más usado de éstos fue la combinación de calcipotriol con betametasona (61,3%). Este también había sido el tratamiento más usado en los años anteriores. Los pacientes con tratamiento sistémico frecuentemente lo combinaban con el tópico.

El tratamiento sistémico más comúnmente utilizado en los 6 meses previos fue la acitretina (7,6%), seguido del adalimumab (5,9%), mientras que los tratamientos sistémicos más usados con anterioridad habían sido la ciclosporina (21%), el metotrexato y la acitretina (16,8% ambos).

Tabla 6.4. Tratamientos pautados para la psoriasis.

	Previo	Actual	Últimos 6 meses
<b>CE tópicos</b>	82 (68,9%)	28 (23,5%)	38 (31,9%)
<b>CE + calcipotriol tópicos</b>	91 (76,5%)	66 (55,5%)	73 (61,3%)
<b>Pimecrolimus/ Tacrolimus</b>	4 (3,4%)	5 (4,2%)	6 (5,0%)
<b>UVBBE</b>	6 (5,0)	2 (1,7%)	2 (1,7%)
<b>PUVA</b>	4 (3,4%)	0	0
<b>Metotrexato</b>	20 (16,8)	4 (3,4)	5 (4,2%)
<b>Ciclosporina</b>	25 (21%)	2 (1,7%)	5 (4,2%)
<b>Acitretina</b>	20 (16,8)	6 (5,0)	9 (7,6%)
<b>Infliximab</b>	3 (2,5)	0	0
<b>Etanercept</b>	17 (14,3%)	3 (2,5%)	5 (4,2%)
<b>Adalimumab</b>	14 (11,8%)	4 (3,4%)	7 (5,9%)
<b>Ustekinumab</b>	7 (5,9%)	2 (1,7%)	3 (2,5%)

CE: Corticoesteroides, UVBBE: Fototerapia con luz ultravioleta B de banda estrecha, PUVA: Fotoquimioterapia con psoralenos y luz ultravioleta A.

#### 6.1.2.4. Comorbilidades de los pacientes

Las comorbilidades más frecuentemente detectadas en nuestros pacientes fueron la hipertensión arterial (33,6%), la dislipemia (27,7%) y las enfermedades psiquiátricas (16,9%). Más del 40% de los pacientes eran fumadores activos. El porcentaje de otras patologías cutáneas asociadas fue muy bajo (tabla 6.5).

Tabla 6.5. Descripción de las comorbilidades de los pacientes.

<b>Antecedentes y hábitos personales</b>	
<b>Tabaquismo</b>	50 (42,0%)
<b>Hipertensión arterial</b>	40 (33,6%)
<b>Dislipemia</b>	33 (27,7%)
<b>Enfermedad psiquiátrica</b>	20 (16,9%)
<b>Enfermedad cardiovascular</b>	12 (10,1%)
<b>Diabetes mellitus</b>	11 (9,2%)
<b>Artropatía</b>	11 (9,2%)
<b>Esteatosis hepática</b>	4 (3,4%)
<b>Insuficiencia renal crónica</b>	3 (2,5%)
<b>Otras enfermedades dermatológicas</b>	
<b>Dermatitis seborreica</b>	5 (4%)
<b>Dermatitis eccematosa</b>	3 (2,5%)
<b>Erupción polimorfa lumínica</b>	2 (1,7%)
<b>Vitíligo</b>	2 (1,7%)
<b>Liquen escleroso y atrófico</b>	1 (0,8%)
<b>Dermatitis atópica</b>	1 (0,8%)
<b>Rosácea</b>	1 (0,8%)
<b>Urticaria colinérgica</b>	1 (0,8%)

#### **6.1.2.4. Descripción de las medidas antropométricas**

En un 45,4% de los pacientes se detectaron cifras de tensión arterial superior a 140/90 (contrastando con el 33,6% de los pacientes que habían sido diagnosticados de hipertensión arterial). Según el IMC un 36,1% de los pacientes del estudio tenía sobrepeso y 37,8% eran obesos, a pesar de que solo el 15,1 % había sido diagnosticado de obesidad por un médico y estaba bajo tratamiento y/o control. Un 21% de ellos presentaba criterios de obesidad abdominal.

Tabla 6.6. Descripción de las medidas antropométricas.

<b>Medidas antropométricas</b>	
<b>Medidas de tensión arterial en la consulta</b>	
TAS $\geq$ 140	47 (39,5%)
TAD $\geq$ 90	34 (28,6%)
TAS $\geq$ 140 o TAD $\geq$ 90	54 (45,4%)
<b>Índice de masa corporal</b>	
Media $\pm$ DE	28,9 $\pm$ 6,1
Rango	17,3 - 51,5
Mediana (RIC)	28,1 (24,7 - 32,3)
<b>Índice de masa corporal categorizado</b>	
< 24,99	31 (26,1%)
25 - 29,99	43 (36,1%)
30 - 34,99	28 (23,5%)
$\geq$ 35	17 (14,3%)
<b>Perímetro abdominal</b>	
Mujeres $\geq$ 88 y varones $\geq$ 102	25 (21%)

TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, DE: desviación estándar, RIC: recorrido intercuartílico.

#### 6.1.2.5. Características analíticas de los pacientes

Las alteraciones analíticas que se encontraron con más frecuencia fueron las del metabolismo lipídico (elevación del colesterol total, LDL y triglicéridos y disminución del HDL) y la elevación de la IgE en un 37,8% y de la VSG en un 25,2%.



Tabla 6.7. Descripción de las alteraciones de laboratorio encontradas.

<b>Alteraciones de laboratorio</b>	
<b>Hemoglobina &lt; 12 g/dL</b>	2 (1,7%)
<b>Leucocitosis &gt;11,000/uL</b>	3 (2,4)
<b>Trombopenia &lt; 150.000/uL</b>	11(9,2%)
<b>Glucemia basal &gt; 110 mg/dL</b>	18 (3,6%)
<b>Hemoglobina glicosilada &gt;7%</b>	6 (5%)
<b>Creatinina &gt;1,2 mg/dL</b>	4 (3,4%)
<b>Colesterol &gt; 200 mg/dL</b>	32 (26,9%)
<b>Colesterol LDL &gt; 115 mg/dL</b>	42 (35,3%)
<b>Colesterol HDL &lt; 40 mg/dL</b>	38 (31,9%)
<b>Triglicéridos &gt; 150 mg/dL</b>	25 (21%)
<b>PCR ultrasensible &gt; 1 mg/dL</b>	13 (11,5%)
<b>VSG &gt; 20 mm</b>	30 (25,2%)
<b>GOT &gt; 40 UI/L</b>	6 (5%)
<b>GPT &gt; 41 UI/L</b>	15 (12,6%)
<b>IgE ≥ 90 UI/mL</b>	42 (37,8%)
<b>LDH ≥ 250 UI/L</b>	2 (1,8)
<b>Filtrado glomerular &lt; 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup></b>	7 (6,3%)

## **6.2. RESULTADOS DEL ESTUDIO DE LOS SÍNTOMAS**

### **6.2.1. Prurito**

Tres de los 119 pacientes no presentaban prurito. La puntuación media en la intensidad del prurito según la escala unidimensional fue de 6,9. Un 89,1% de la muestra presentó prurito al menos moderado. La figura 29 muestra la distribución de pacientes según la puntuación en la escala EVA-P. La puntuación media en la escala multidimensional ISS fue de 8 sobre un total de 21 (tabla 6.8).

Tabla 6.8. Características del prurito en nuestra población.

Prurito	
<b>Si</b>	116 (97,5)
<b>No</b>	3 (2,5)
<b>EVA prurito*</b>	
Media ± DE	6,9 ± 2,5
Rango	0 - 10
Mediana (RIC)	8 (5 - 9)
<b>Gradación del prurito</b>	
0: No prurito	3 (2,5%)
0,1 - 3,9: Prurito leve	10 (8,4%)
4 - 7: Prurito moderado	41 (34,5%)
7,1 - 10: Prurito grave	65 (54,6%)
<b>Escala de Gravedad del Prurito (ISS) *</b>	
Media ± DE	8,0 ± 3,9
Rango	1,3 - 20,2
Mediana (RIC)	7,3 (5,1 - 10,6)

\* Variables cuantitativas que no siguen una distribución normal.

DE: desviación estándar, RIC: recorrido intercuartílico.

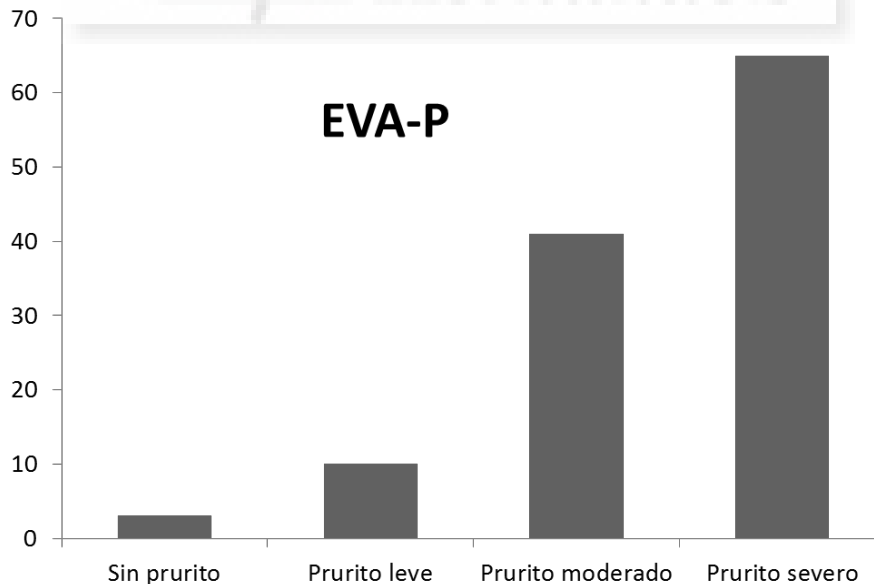


Figura 29. Porcentaje de pacientes según grado de intensidad del prurito medido con EVA-P.

### 6.2.1.1. Descripción de la escala de Gravedad del Prurito (ISS)

A continuación se muestran las puntuaciones de la población en cada uno de los ítems de la escala sobre un máximo posible de uno (tabla 6.9 y figura 30).

Tabla 6.9. Puntuación de los distintos ítems de la ISS.

ISS - Valores numéricos	
<b>1. Temporalidad</b>	
Media $\pm$ DE	0,520 $\pm$ 0,239
Rango	0,008 - 1
Mediana	0,500
<b>2. Calidad</b>	
Media $\pm$ DE	0,392 $\pm$ 0,236
Rango	0 - 1
Mediana	0,385
<b>3. Área</b>	
Media $\pm$ DE	0,175 $\pm$ 0,239
Rango	0,02 - 1
Mediana	0,08
<b>4. Intensidad</b>	
Media $\pm$ DE	0,509 $\pm$ 0,198
Rango	0,08 - 1
Mediana	0,500
<b>5. Humor</b>	
Media $\pm$ DE	0,351 $\pm$ 0,263
Rango	0 - 1
Mediana	0,250
<b>6. Sexo</b>	
Media $\pm$ DE	0,349 $\pm$ 0,438
Rango	0 - 1
Mediana	0
<b>7. Sueño</b>	
Media $\pm$ DE	0,349 $\pm$ 0,230
Rango	0 - 1
Mediana	0,330

DE: Desviación estándar.

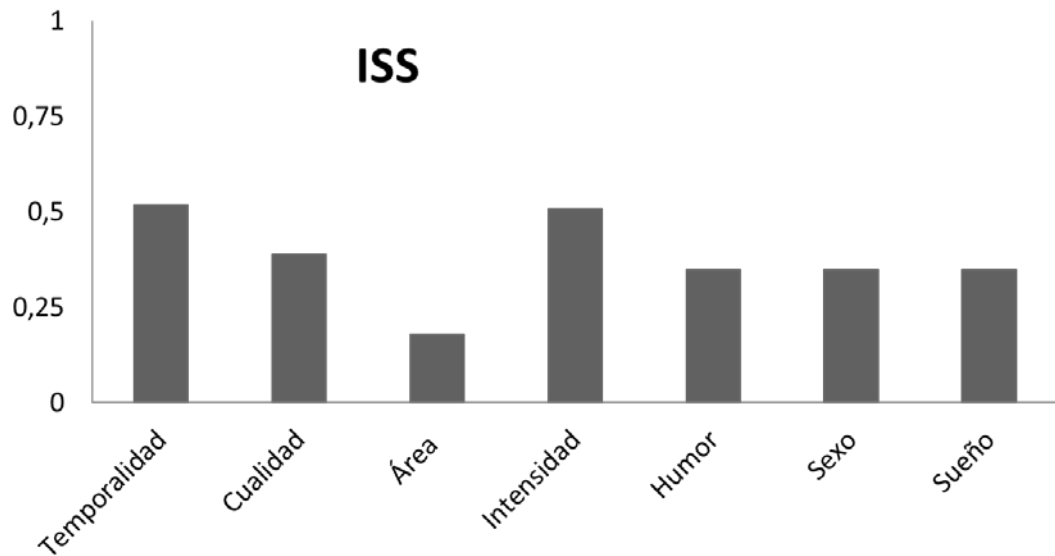


Figura 30. Puntuación por ítems (de 0 a 1) dentro de la escala multidimensional ISSde cuantificación del prurito.

Seguidamente se detallan cualitativamente los distintos ítems valorados en la escala ISS. Casi la mitad de los pacientes presentaba un prurito constante y más acusado por la noche, lo que refirió el 87,4% de los pacientes. Las cualidades mayoritariamente descritas fueron molesto (81,5%) y ardiente (50,4%). La intensidad máxima más frecuente fue fuerte (38,7%) y la mínima sin prurito (42%).

En cuanto a la afectación del estado de ánimo, casi la mitad de los pacientes sintieron inquietud en relación con el picor (47,1%) y casi un tercio se sintieron deprimidos o angustiados (31,1% y 32,8% respectivamente).

En el ámbito sexual una proporción elevada (39,5%) refirió disminución del deseo sexual y una proporción menor (27,7%) también apuntaba una disminución en su función sexual.

La afectación del sueño por el picor fue bastante frecuente puesto que las tres cuartas partes de nuestra población presentaban dificultad para conciliar el sueño a veces o casi siempre y casi la misma proporción refería despertarse debido al prurito. Sin embargo, solo un 12,6% tomaba fármacos por esta razón.

Tabla 6.10. Descripción de los distintos ítems de la ISS.

ISS - Descripción	
<b>1. Temporalidad</b> <b>A. Frecuencia</b> Ocasional Frecuente Constante <b>B. Momento del día</b> Mañana Mediodía Tarde Noche	17 (14,3%) 43 (36,1%) 56 (47,1%) 40 (33,6%) 39 (32,8%) 51 (42,9%) 104 (87,4%)
<b>2. Calidad</b> Urticante Punzante Ardiente Molesto Insoportable Preocupante	38 (31,9%) 16 (13,4%) 60 (50,4%) 97 (81,5%) 43 (36,1%) 34 (28,6%)
<b>3. Área</b>	17,5% ± 23,9%
<b>4. Intensidad</b> <b>Habitual</b> Sin prurito Leve Moderado Fuerte Muy fuerte <b>Mínima</b> Sin prurito Leve Moderado Fuerte Muy fuerte <b>Máxima</b> Sin prurito Leve Moderado Fuerte Muy fuerte	3 (2,5%) 30 (25,2%) 51 (42,9%) 24 (20,2%) 8 (6,7%) 50 (42%) 38 (31,9%) 16 (13,4%) 9 (7,6%) 3 (2,5%) 0 (0,0%) 5 (4,3%) 21 (17,6%) 47 (40,5%) 43 (36,1%)
<b>5. Humor</b> Sin afectación Deprimido Inquieto Dificultad para la concentración Angustia	6 (5%) 37 (31,1%) 56 (47,1%) 27 (22,7%) 39 (32,8%)
<b>6. Sexo</b> Disminución del deseo Disminución de la función	47(39,5%) 33 (27,7%)

<b>7. Sueño</b>	
<b>Dificultad para la conciliación</b>	
Nunca	22 (18,5%)
A veces	63 (52,9%)
Casi siempre	28 (23,5%)
<b>Despertares</b>	
Nunca	27 (22,7%)
A veces	62 (52,1%)
Casi siempre	24 (20,2%)
<b>Toma de fármacos</b>	
Nunca	98 (82,4%)
A veces	6 (5%)
Casi siempre	9 (7,6%)

Como se ha descrito en las tablas 6.9 y 6.10, uno de los factores que valora la escala ISS es el porcentaje de área corporal afectada por el prurito, a semejanza de la superficie corporal afectada por la psoriasis o BSA.

Estas dos variables, el BSA y el ítem número 3 de la escala ISS o superficie corporal afectada por el prurito, mostraron una correlación moderada y significativa (Rho de Spearman = 0,55,  $p < 0,001$  y  $r$  de Pearson = 0,39,  $p < 0,001$ ) (figura 31). A continuación se muestra un gráfico de nube de puntos con los valores de ambas variables.

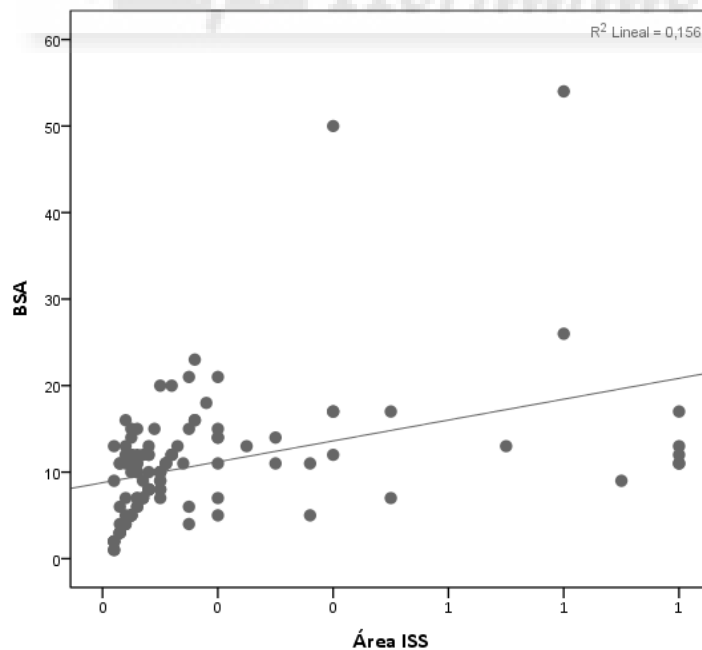


Figura 31. Relación entre la superficie corporal afectada por la psoriasis y la afectada por el prurito.

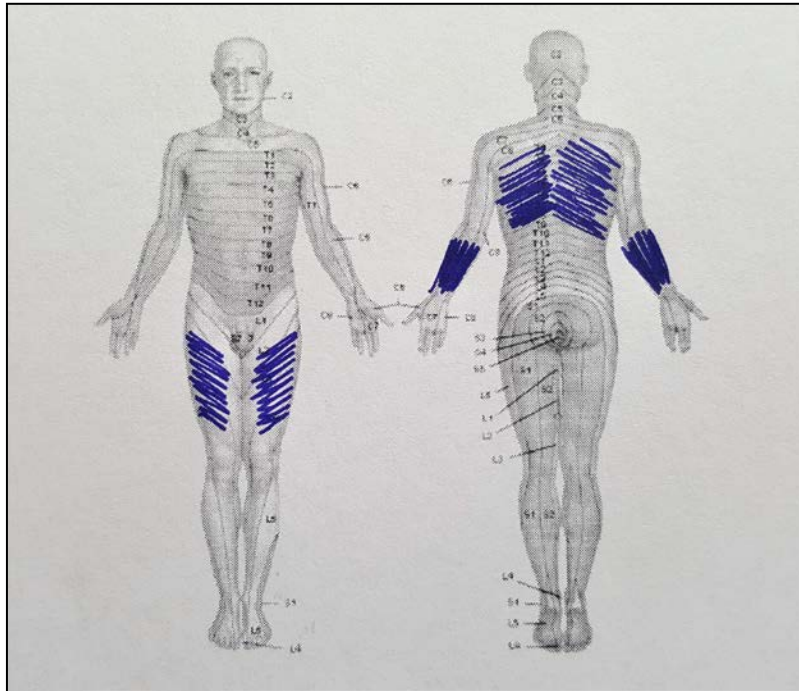


Figura 32. Ítem nº 3 del cuestionario ISS: área afectada por el prurito. Ejemplo de lo marcado por uno de los pacientes del estudio.

### 6.2.1.2. Correlación entre la escala unidimensional y la multidimensional

Las escalas de medida uni y multidimensional para la valoración del prurito mostraron buena correlación. En el análisis directo de los valores numéricos encontramos una correlación significativa, con un coeficiente de correlación de Pearson 0,696 ( $p < 0,001$ ) y un coeficiente Rho de Spearman 0,706 ( $p < 0,001$ ) (figura 33).

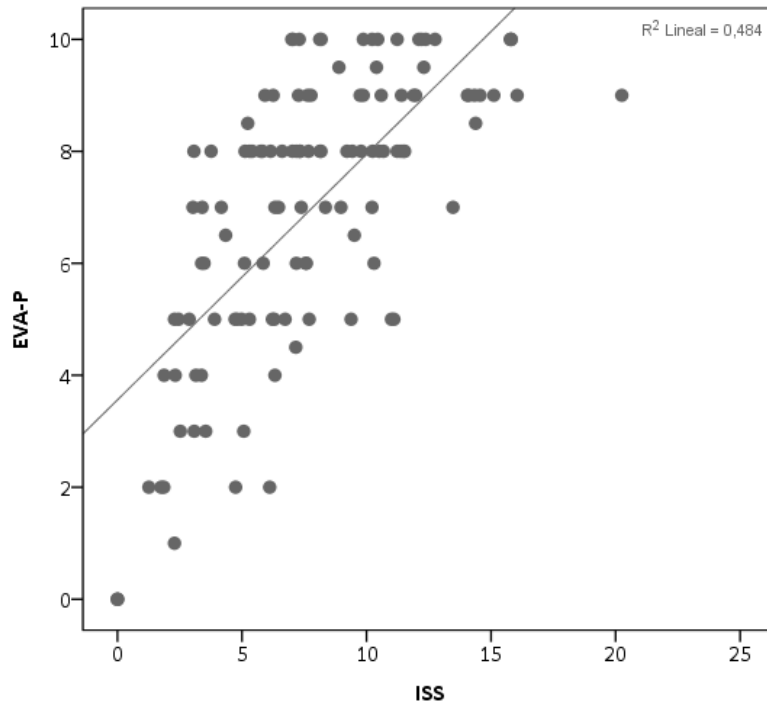


Figura 33. Correlación entre la escala dimensional y la multidimensional en la medición del prurito.

Realizamos un análisis de las diferencias frente a las medias, para valorar la capacidad de discriminación y su espectro para los diferentes valores en cada escala. Los resultados se muestran a continuación. La tabla 6.11 muestra la capacidad de discriminación de la escala ISS entre categorías de prurito leve, moderado y grave de la EVA-P ( $p < 0,001$ ; prueba de Kruskal-Wallis).

Tabla 6.11. Tabla de diferencias entre medias de puntuación de la ISS en función del grado de intensidad del prurito según la EVA-P.

	ISS	Comparaciones	Diferencias de medias	p-valor
<b>Prurito leve</b>	3,2 ± 1,6	PL-PM	-2,87	< 0,001
<b>Prurito moderado</b>	6,1 ± 2,8	PL-PG	-6,65	< 0,001
<b>Prurito grave</b>	9,8 ± 3,5	PM-PG	-3,76	< 0,001

PL: prurito leve, PM: prurito moderado, PG: prurito grave según la escala EVA-P.



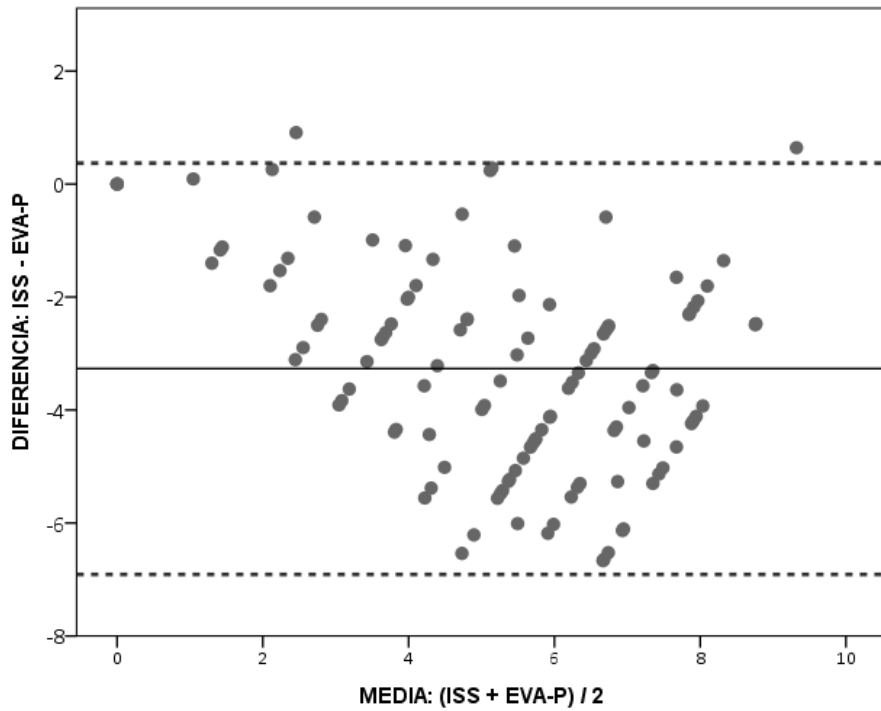


Figura 34. Gráfica de Bland-Altman o de diferencias frente a las medias entre las escalas de valoración unidimensional EVA-P y multidimensional ISS.

### 6.2.1.3. Relación del prurito con otras variables

La intensidad de prurito fue mayor en mujeres que en varones con una diferencia estadísticamente significativa tanto en la medición unidimensional (EVA-P) con una  $p = 0,049$ , como en la multidimensional (ISS) con una  $p = 0,013$ .

Así mismo, en cuanto a su relación con la edad, ambas escalas mostraron una correlación negativa, es decir, los pacientes más jóvenes mostraron un prurito más intenso.

Tabla 6.12. Relación de la intensidad del prurito con las variables sociodemográficas.

<b>Variables sociodemográficas</b>				
	<b>EVA-P*</b>	<b>p-valor</b>	<b>ISS*</b>	<b>p-valor</b>
<b>Edad (años)</b>		0,049		0,002
18 - 55	7,3 ± 2,3		8,5 ± 3,9	
> 55	6,3 ± 2,9		6,1 ± 3,8	
<b>Sexo</b>		0,049		0,013
Mujer	7,6 ± 2,0		9,0 ± 3,6	
Varón	6,6 ± 2,7		7,1 ± 4,1	
<b>Nivel de estudios</b>		0,632		0,955
Básicos	7,12 ± 2,5		7,83 ± 4,2	
Medios	6,72 ± 2,7		7,54 ± 3,4	
Superiores	6,54 ± 2,3		7,76 ± 4,3	

\*Media ± desviación estándar.

EVA-P: escala visual analógica del prurito, ISS: escala de gravedad del prurito.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el tipo de psoriasis y, en cuanto a la localización, los valores de prurito medidos con ambas escalas fueron más elevados en el caso de los pacientes con afectación genital de forma estadísticamente significativa para la ISS y rozando la significación en el caso de la EVA-P ( $p = 0.06$ ). Esta significación solo se alcanzó para la localización palmoplantar en el caso de la EVA-P.

Tabla 6.13. Relación entre la intensidad del prurito y variables relativas a la enfermedad.

<b>Variables relativas a la enfermedad</b>				
	<b>EVA-P*</b>	<b>p-valor</b>	<b>ISS*</b>	<b>p-valor</b>
<b>Tipo de psoriasis</b>		0,250		0,780
Placas	6,9 ± 2,6		7,7 ± 4,0	
Gotas	7,9 ± 1,7		8,1 ± 4,1	
<b>Localización</b>				
<b>Cuerpo</b>		0,850		0,354
Presente	6,9 ± 2,5		7,8 ± 4,0	
Ausente	7,1 ± 2,9		6,5 ± 3,1	
<b>Cuero cabelludo</b>		0,711		0,145
Presente	7,0 ± 2,5		8,1 ± 4,2	
Ausente	6,9 ± 2,6		7,1 ± 3,6	
<b>Facial</b>		0,453		0,351
Presente	7,4 ± 2,9		8,6 ± 5,1	
Ausente	6,9 ± 2,5		7,6 ± 3,8	
<b>Palmoplantar</b>		0,029		0,181
Presente	8,5 ± 1,1		9,3 ± 3,4	
Ausente	6,8 ± 2,5		7,6 ± 4,0	
<b>Genital</b>		0,060		0,005
Presente	8,7 ± 1,4		11,9 ± 2,7	
Ausente	6,7 ± 2,6		7,5 ± 3,9	
<b>Pliegues</b>		0,559		0,675
Presente	6,9 ± 2,5		8,2 ± 3,7	
Ausente	7,3 ± 2,6		7,7 ± 4,1	
<b>Ungueal</b>		0,035		0,130
Presente	6,3 ± 3,1		6,9 ± 3,8	
Ausente	7,3 ± 2,1		8,1 ± 4,0	

\*Media ± desviación estándar.

EVA-P: escala visual analógica del prurito, ISS: escala de gravedad del prurito.

No se encontró relación con otras variables como el tiempo de evolución, la presencia de antecedentes personales de psoriasis o los tratamientos pautados. Tampoco con el hecho de que los pacientes estuvieran o no en tratamiento en ese momento ni de que esos tratamientos fueran tópicos o sistémicos.

En cuanto a las comorbilidades, las diferencias solo fueron estadísticamente significativas en el caso de la diabetes mellitus, ya que los pacientes diabéticos mostraron un prurito menos grave en la escala ISS.

Tabla 6.14. Relación entre la intensidad del prurito y las variables relativas a las comorbilidades.

<b>Variabes relativas a las comorbilidades</b>				
	<b>EVA-P*</b>	<b>p-valor</b>	<b>ISS*</b>	<b>p-valor</b>
<b>Artropatía</b>		0,65		0,60
Presente(n=11)	6,6 ± 2,6		7,2 ± 4,0	
Ausente	7,0 ± 2,6		7,8 ± 4,0	
<b>Diabetes mellitus</b>		0,41		0,04
Presente (n=11)	6,4 ± 2,5		5,4 ± 3,5	
Ausente	7,0 ± 2,5		8,0 ± 4,0	
<b>HTA en tratamiento</b>		0,44		0,07
Presente(n=40)	6,7 ± 2,3		6,8 ± 4,3	
Ausente	7,1 ± 2,3		8,2 ± 3,8	
<b>Fumador</b>		0,54		0,33
SI(n=50)	7,1 ± 2,6		8,3 ± 4,2	
NO	6,9 ± 2,5		7,4 ± 3,8	
<b>Enfermedad cardiovascular</b>		0,10		0,25
Presente (n=12)	5,8 ± 3,5		6,4 ± 4,7	
Ausente	7,1 ± 2,3		7,9 ± 3,93	
<b>Esteatosis hepática</b>		0,10		0,12
Presente (n=4)	9,0 ± 0,8		10,8 ± 2,5	
Ausente	6,9 ± 2,5		7,6 ± 4,0	
<b>Enfermedad psiquiátrica</b>		0,11		0,10
Presente (n=20)	7,8 ± 2,2		9,1 ± 4,7	
Ausente	6,8 ± 2,6		7,5 ± 3,8	
<b>Insuficiencia renal crónica</b>		0,34		0,91
Presente (n=3)	8,3 ± 0,6		8,0 ± 3,0	
Ausente	6,9 ± 2,5		7,6 ± 4,0	
<b>Dislipemia</b>		0,77		0,08
Presente(n=33)	7,1 ± 2,6		6,7 ± 4,1	
Ausente	6,9 ± 2,5		6,7 ± 3,6	
<b>Obesidad</b>		0,60		0,70
IMC <24,99 (n=31)	6,8 ± 2,2		7,5 ± 3,7	
IMC 25-29,99 (=43)	7,2 ± 2,4		7,1 ± 4,3	
IMC 30-34,99 (n= 28)	6,5 ± 2,9		7,5 ± 3,6	
IMC ≥ 35 (n= 17)	7,4 ± 2,8		8,8 ± 4,6	

\*Media ± desviación estándar

EVA-P: escala visual analógica del prurito, ISS: escala de gravedad del prurito, IMC: Índice de masa corporal

En cuanto a los criterios de gravedad no se encontró relación entre la intensidad del prurito medido con ninguna de las escalas, EVA-P ni ISS, y el BSA, PGA ni PASI, sin embargo la correlación de ambas escalas con el DLQI fue muy significativa estadísticamente, con un p-valor < 0,001 (tablas 6.15 y 6.16 y figuras 35-38).

Tabla 6.15. Criterios de gravedad en función de la intensidad del prurito según las escalas EVA-P e ISS.

Criterios de gravedad					
		EVA-P*	p-valor	ISS*	p-valor
PASI	≤ 10	6,87 ± 2,70	0,69	7,61 ± 3,54	0,67
	> 10	7,06 ± 2,38		7,92 ± 4,50	
BSA	≤ 10	7,28 ± 2,30	0,21	7,64 ± 3,40	0,76
	> 10	6,69 ± 2,71		7,87 ± 4,52	
PGA	≤ 3	6,77 ± 2,48	0,35	7,54 ± 4,18	0,50
	> 3	7,21 ± 2,60		8,04 ± 3,82	
DLQI	≤ 10	5,87 ± 2,61	< 0,001	10,07 ± 3,53	< 0,001
	> 10	8,16 ± 1,83		5,64 ± 3,21	

\*Media ± desviación estándar

EVA-P: escala visual analógica del prurito, ISS: escala de gravedad del prurito, PASI: índice de gravedad y área de la psoriasis, BSA: superficie corporal afectada, PGA: grado de la placa, DLQI: escala de calidad de vida en dermatología

Tabla 6.16. Correlación entre la intensidad del prurito y los criterios de gravedad.

	BSA		PGA		PASI		DLQI	
	Valor	p-valor	Valor	p-valor	Valor	p-valor	Valor	p-valor
<b>EVA-P</b>								
r de Pearson	0,101	0,74	0,050	p=0,69	-0,099	p=0,29	0,535	<0,001
Rho Spearman	-0,045	0,62	0,062	0,50	-0,070	0,45	0,551	<0,001
<b>ISS</b>								
r de Pearson	0,091	0,322	0,053	0,563	-0,122	0,14	0,707	<0,001
Rho Spearman	0,019	0,832	0,077	0,40	-0,02	0,83	0,713	<0,001

EVA-P: escala visual analógica de prurito, ISS: escala de gravedad del prurito.

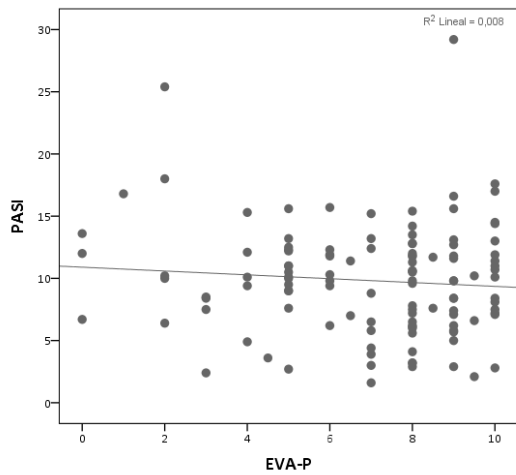


Figura 35. Gráfico de nube de puntos en el que se muestra la falta de correlación entre el PASI y la EVA-P. Con un coeficiente de determinación ( $R^2$ ) de 0,8, lo que implica que menos del 1% de la variabilidad en el PASI puede explicarse por su relación con el prurito.

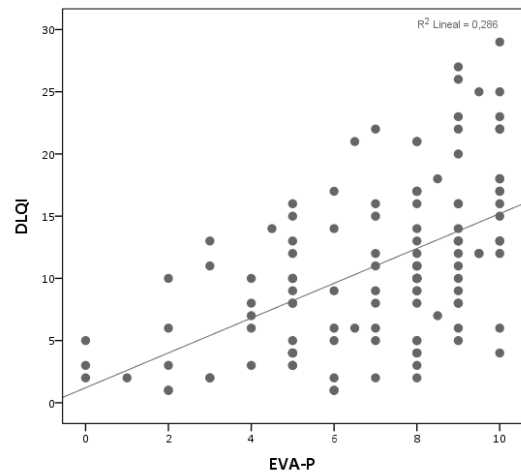


Figura 36. Gráfico de nube de puntos en el que se muestra la buena correlación entre el DLQI y la EVA-P. Con un coeficiente de determinación ( $R^2$ ) de casi el 29%, lo que implica que el 29% de la variabilidad en el DLQI puede explicarse por su relación con el prurito.

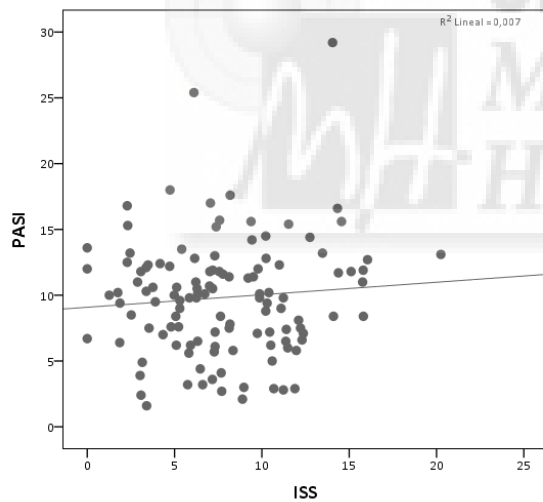


Figura 37. Gráfico de nube de puntos en el que se muestra la falta de correlación entre el PASI y la ISS. Con un coeficiente de determinación ( $R^2$ ) de 0,07%, lo que implica que menos del 1% de la variabilidad en el PASI puede explicarse por su relación con el prurito.

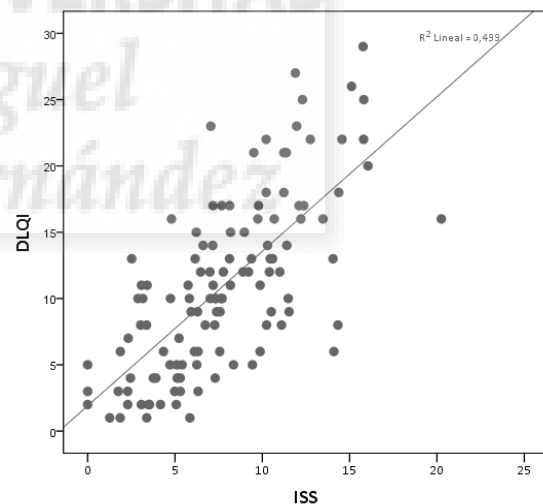


Figura 38. Gráfico de nube de puntos en el que se muestra la buena correlación entre el DLQI y la ISS. Con un coeficiente de determinación ( $R^2$ ) de casi el 50%, lo que implica que la mitad de la variabilidad en el DLQI puede explicarse por su relación con el prurito.

#### 6.2.1.4. Consideraciones sobre las propiedades psicométricas de la escala ISS

**Fiabilidad:** Realizamos un análisis de fiabilidad o consistencia interna mediante el estadístico Alfa de Cronbach. La escala ISS se mostró fiable en la valoración del prurito, con un valor alfa de 0,819. La aportación individual de cada uno de los ítems al modelo general se muestra a continuación. Puesto que todos los valores son inferiores al alfa, la eliminación de cualquiera de ellos supondría una pérdida de fiabilidad.

Tabla 6.17. Estudio de la fiabilidad de la ISS mediante el Alfa de Cronbach.

<b>Estadísticas de total de elemento</b>				
	<b>Media de escala si el elemento se ha suprimido</b>	<b>Varianza de escala si el elemento se ha suprimido</b>	<b>Correlación total de elementos corregida</b>	<b>Alfa de Cronbach si el elemento se ha suprimido</b>
<b>Temporalidad</b>	2,1197	1,264	0,536	<b>0,759</b>
<b>Cualidad</b>	2,2483	1,181	0,723	<b>0,727</b>
<b>Área</b>	2,4644	1,372	0,323	<b>0,793</b>
<b>Intensidad</b>	2,1310	1,304	0,588	<b>0,756</b>
<b>Humor</b>	2,2886	1,239	0,512	<b>0,762</b>
<b>Sexualidad</b>	2,2973	0,998	0,484	<b>0,801</b>
<b>Sueño</b>	2,2952	1,215	0,688	<b>0,735</b>

**Validez de constructo:** Para la valoración del grado en que el instrumento refleja adecuadamente el fenómeno o constructo que quiere medir se realizó un análisis factorial. Como se muestra en la matriz que se expone a continuación, los distintos ítems de la escala pueden agruparse en 2 factores o componentes en función del factor para el que muestran un coeficiente más elevado. Así, tendríamos un factor que englobaría los ítems 1 al 4 por un lado y otro factor que englobaría los ítems 5,6 y 7. Ambos factores explicarían el 64% de la varianza de los datos originales.

Tabla 6.18. Análisis factorial de la ISS.

**Matriz de componente rotado**

	Componente	
	1	2
ISS1: Temporalidad	<b>0,799</b>	0,170
ISS2: Cualidad	<b>0,740</b>	0,444
ISS3: Área	<b>0,634</b>	- 0,052
ISS4: Intensidad	<b>0,707</b>	0,324
ISS5: Ánimo	0,118	<b>0,829</b>
ISS6: Sexo	0,121	<b>0,801</b>
ISS7: Sueño	0,569	<b>0,598</b>

Método de extracción: análisis de componentes principales.  
Método de rotación: Varimax con normalización Kaiser.<sup>a</sup>

ISS: escala de gravedad del prurito

Se realizó además, por un lado, un estudio de correlación entre factor o componente 1 que incluye ítems relativos a la gravedad y los valores obtenidos de EVA-P y, por otro una correlación entre el factor o componente 2 que engloba ítems relacionados con la calidad de vida y las puntuaciones del DLQI. En ambos casos se obtuvieron correlaciones buenas y estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) con coeficientes de correlación de Pearson de 0,636 y Rho de Spearman de 0,722 y coeficiente de correlación de Pearson de 0,675 y Rho de Spearman de 0,675, respectivamente.

**Validez de criterio:** Se realizó un estudio de correlación entre las puntuaciones obtenidas con el estándar para la valoración del prurito (EVA-P) y la escala ISS y como se ha mostrado previamente (punto 6.2.1.3). La correlación fue elevada y significativa (coeficiente de correlación de Pearson 0,696 ( $p < 0,001$ ) y Rho de Spearman 0,706 ( $p < 0,001$ )).

### 6.2.2. Dolor

En cuanto al dolor, menos de la mitad de los pacientes, (45/119), refirió dolor cutáneo. La intensidad media en la EVA-D para esos pacientes fue de  $5,7 \pm 2,6$ , considerada moderada, mientras que en la escala multidimensional, Cuestionario Breve del Dolor (BPI) mostraron medias de 4,7 y 4,8 respectivamente en la medición de la intensidad por un lado y la afectación de las funciones de la vida diaria por el otro, de una puntuación total de 10.



En lo relativo a las características del dolor, el 80% de los pacientes las referían como sugestivas de dolor neuropático.

Tabla 6.19. Características del dolor en nuestra población.

<b>Dolor</b>	
<b>Si</b>	45 (37,8%)
<b>No</b>	74 (62,2%)
<b>EVA-D*</b>	
Media $\pm$ DE	5,7 $\pm$ 2,6
Rango	1 – 10
Mediana (RIC)	6 (3,5 - 8,0)
<b>BPI- Intensidad*</b>	
Media $\pm$ DE	4,7 $\pm$ 4,3
Rango	0,7 - 9,0
Mediana (RIC)	4,2 (2,2 - 6,9)
<b>BPI- Funcionalidad</b>	
Media $\pm$ DE	4,8 $\pm$ 3,0
Rango	0 – 10
Mediana (RIC)	5 (2,6 - 7,1)
<b>DN4</b>	
< 3	9 (20%)
$\geq$ 3	36 (80%)

\* Variables cuantitativas que no siguen una distribución normal.

DE: desviación estándar, RIC: rango intercuartílico, EVA-D:escala visual analógica del dolor, BPI: escala breve del dolor.

Al categorizar las variables en leve (puntuación > 0 - < 4), moderada (4 - 7) y grave (> 7 - 10), se observó, que la mayor parte de los pacientes presentaban una intensidad al menos moderada, 75,6% en la escala EVA-D (figura 39) y 60% en la BPI-I. En cuanto a la afectación de las funciones vitales, casi la mitad (48,9%) de los pacientes consideraba que estaban gravemente afectadas según la escala BPI-F (tabla 6.20).

Tabla 6.20. Características del dolor en nuestra población tras categorizar las variables.

<b>Dolor - Variables categorizadas</b>	
<b>EVA-D*(n=45)</b>	
Leve	11 (24,4%)
Moderado	18 (40,0%)
Grave	16 (35,6%)
<b>BPI- Intensidad (n=45)*</b>	
Leve	18 (40%)
Moderado	17(37,8%)
Grave	10 (22,2%)
<b>BPI- Funcionalidad (n=45)</b>	
Leve	12 (26,7%)
Moderado	11 (24,4%)
Grave	22 (48,9%)

EVA-D: escala visual analógica del dolor, BPI: escala breve del dolor.

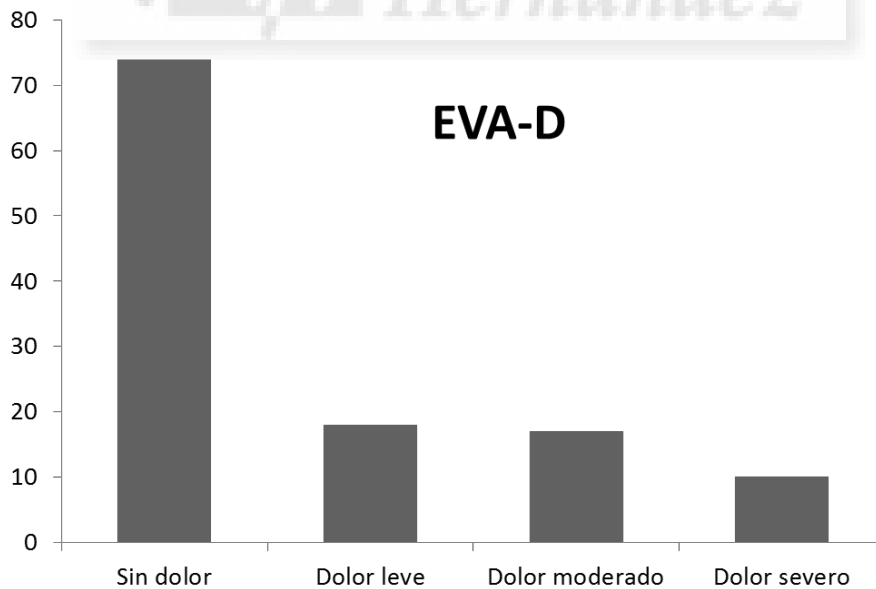


Figura 39. Porcentaje de pacientes en función del grado de dolor según la escala unidimensional EVA-D.

### 6.2.2.1. Descripción de la escala Cuestionario Breve del Dolor (BPI)

Como se puede observar en la tabla 6.21, la intensidad del dolor fue menor que la del prurito.

La media de las distintas intensidades, máxima, mínima, media y actual fue  $6,16 \pm 2,95$ ,  $3,04 \pm 2,80$ ,  $4,96 \pm 2,64$  y  $4,20 \pm 3,35$  respectivamente.

En cuanto a la afectación de la funcionalidad, la media de la afectación general fue de 5 sobre una escala Likert de 10 puntos y la función más afectada fue el ánimo, seguido del sueño y la capacidad para disfrutar de la vida.

Tabla 6.21. Descripción de las frecuencias de los distintos ítems del BPI.

<b>Valoración de la intensidad (BPI-I)</b>	
<b>1. Intensidad Máxima</b>	
Media $\pm$ DE	$6,16 \pm 2,95$
Rango	0 - 10
Mediana	7,00
<b>2. Intensidad Mínima</b>	
Media $\pm$ DE	$3,04 \pm 2,80$
Rango	0 - 8
Mediana	2
<b>3. Intensidad Media</b>	
Media $\pm$ DE	$4,96 \pm 2,64$
Rango	0 - 10
Mediana	5
<b>4. Intensidad actual</b>	
Media $\pm$ DE	$4,20 \pm 3,35$
Rango	0 - 10
Mediana	3
<b>Valoración de la funcionalidad (BPI-F)</b>	
<b>5. Afectación general</b>	
Media $\pm$ DE	$5,00 \pm 3,64$
Rango	0 - 10
Mediana	5,50
<b>6. Afectación del ánimo</b>	
Media $\pm$ DE	$5,96 \pm 3,40$
Rango	0 - 10
Mediana	7,00
<b>7. Afectación de la capacidad de caminar</b>	
Media $\pm$ DE	$3,27 \pm 3,86$
Rango	0 - 10
Mediana	1,00

<b>8. Afectación del trabajo</b>	
Media ± DE	4,67 ± 3,80
Rango	0 - 10
Mediana	4,00
<b>9. Afectación de las relaciones</b>	
Media ± DE	4,38 ± 4,05
Rango	0 - 10
Mediana	4
<b>10. Afectación del sueño</b>	
Media ± DE	5,25 ± 3,51
Rango	0 - 10
Mediana	5,5
<b>11. Afectación del ocio</b>	
Media ± DE	5,25 ± 4,11
Rango	0 - 10
Mediana	7,5

DE: desviación estándar.

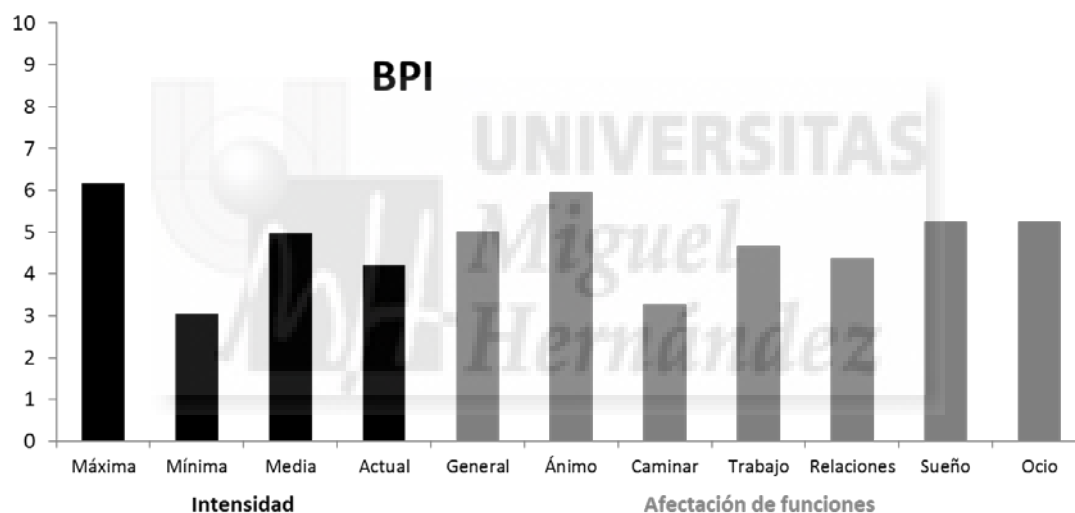


Figura 40. Puntuación media en escala Likert de 0 a 10 de los distintos ítems de la escala BPI.

#### 6.2.2.2. Correlación entre la escala unidimensional y la multidimensional

Se realizó un estudio de correlación entre la EVA-D y la BPI-I que miden intensidad del dolor y entre el DLQI y la BPI-F que miden la calidad de vida o interferencia en las funciones de la vida.

Tabla 6.22. Correlación entre las dos dimensiones de la escala BPI (intensidad y afectación de las funciones) y la EVA-D y el DLQI respectivamente.

	BPI-I		BPI-F	
	Valor	p-valor	Valor	p-valor
<b>EVA-D</b>				
r de Pearson	0,82	<0,001		
Rho Spearman	0,83	<0,001		
<b>DLQI</b>				
r de Pearson			0,74	<0,001
Rho Spearman			0,73	<0,001

BPI-I: dimensión intensidad de la escala breve del dolor, BPI-F: dimensión funcionalidad de la escala breve del dolor, EVA-D: escala visual analógica del dolor, DLQI: escala de calidad de vida en dermatología.

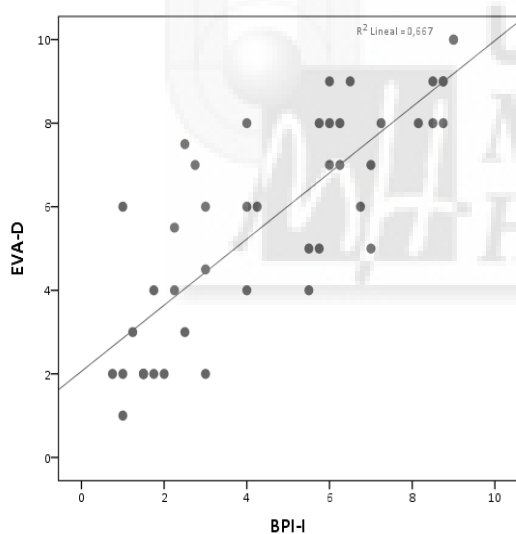


Figura 41. Gráfico de nube de puntos en el que se muestra la buena correlación entre el BPI-I y la EVA-P.

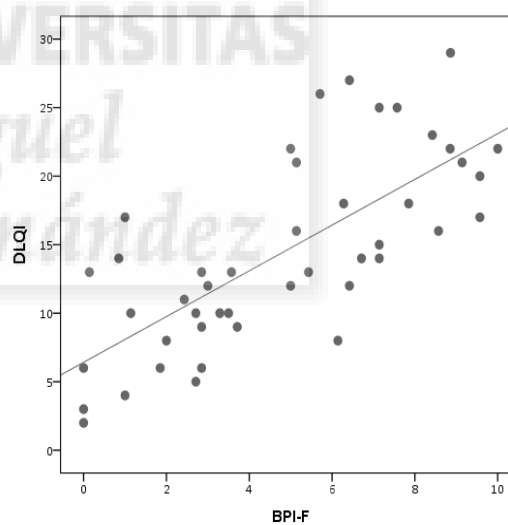


Figura 42. Gráfico de nube de puntos en el que se muestra la buena correlación entre el BPI-F y el DLQI.

### 6.2.2.2. Relación del dolor con otras variables

Salvo por la edad, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre la presencia y ausencia de dolor en las variables epidemiológicas, clínicas ni terapéuticas. Como ocurrió en el caso

del prurito, los pacientes más jóvenes referían dolor más frecuentemente (tabla 6.23).

Tabla 6.23. Relación del dolor con las variables sociodemográficas.

<b>Variables sociodemográficas</b>			
	<b>Dolor</b>	<b>No dolor</b>	<b>p-valor</b>
<b>Edad (años)</b>			0,001
18-45	39 (86,7%)	42 (56,8%)	
> 55	6 (13,3%)	32 (43,2%)	
<b>Sexo</b>			0,103
Mujer	20 (44,4%)	22 (29,7%)	
Varón	25 (55,6%)	52 (70,3%)	
<b>Nivel de estudios</b>			0,860
Básicos	29 (64,4%)	51 (68,9%)	
Medios	10 (22,2%)	15(20,3%)	
Superiores	6 (13,3%)	8 (10,8)	

No se encontraron diferencias entre los pacientes con y sin dolor cutáneo en lo referente al tipo de psoriasis ni a la localización de las placas (tabla 6.24). Tampoco se encontraron diferencias en lo relativo a las comorbilidades asociadas (tabla 6.25).

Tabla 6.24. Relación entre el dolor y variables relativas a la enfermedad.

<b>Variables relativas a la enfermedad</b>			
	<b>Dolor</b>	<b>No dolor</b>	<b>p-valor</b>
<b>Tipo de psoriasis</b>			0,770
Placas	42 (93,3%)	68 (91,9%)	
Gotas	3 (6,7%)	6 (8,1%)	
<b>Localización</b>			
<b>Cuerpo</b>			0,250
Presente	44 (97,8%)	68 (91,8%)	
Ausente	1 (2,2%)	6 (8,1%)	
<b>Cuero cabelludo</b>			0,700
Presente	27 (60,0%)	47 (63,5%)	
Ausente	18 (40,0%)	27 (36,5%)	
<b>Facial</b>			0,146
Presente	10 (22,2%)	9 (12,2%)	
Ausente	35 (77,8%)	65 (87,8%)	
<b>Palmoplantar</b>			0,230
Presente	6 (13,3%)	5 (6,8%)	
Ausente	39 (86,7%)	69 (93,2%)	
<b>Genital</b>			0,777
Presente	3 (6,7%)	4 (5,4%)	
Ausente	42 (93,3%)	70 (94,6%)	
<b>Pliegues</b>			0,925
Presente	6 (13,3%)	10 (13,5%)	
Ausente	39 (86,7%)	64 (86,5%)	
<b>Ungueal</b>			0,480
Presente	13 (28,9%)	26 (35,1%)	
Ausente	32 (71,1%)	48 (64,9%)	

Tabla 6.25. Relación entre el dolor y las variables relativas a las comorbilidades.

<b>Variables relativas a las comorbilidades</b>			
	<b>Dolor</b>	<b>No dolor</b>	<b>p-valor</b>
<b>Artropatía</b>			0,53
Presente(n=11)	3 (6,7%)	8(10,8%)	
Ausente	42 (93,3%)	65 (89,2%)	
<b>Diabetes mellitus</b>			0,05
Presente (n=11)	1 (2,2%)	10 (13,5%)	
Ausente	44 (97,8%)	64 (86,3%)	
<b>HTA en tratamiento</b>			0,395
Presente(n=40)	13 (28,9%)	27 (36,5%)	
Ausente	32 (71,1%)	47 (63,5%)	
<b>Fumador</b>			0,110
SI(n=50)	23 (51,1%)	27 (36,5%)	
NO	22 (48,9%)	47 (63,5%)	
<b>Enfermedad cardiovascular</b>			0,990
Presente (n=12)	4 (8,9%)	8 (10,8%)	
Ausente	41 (91,1%)	66 (89,2%)	
<b>Esteatosis hepática</b>			0,151
Presente (n=4)	3 (6,7%)	1 (1,4%)	
Ausente	42 (93,2%)	73 (98,6%)	
<b>Enfermedad psiquiátrica</b>			0,212
Presente (n=20)	10 (22,2%)	10 (13,5%)	
Ausente	35 (77,8%)	64 (86,5%)	
<b>Insuficiencia renal crónica</b>			0,990
Presente (n=3)	1 (2,2%)	2 (2,7%)	
Ausente	44 (97,8%)	72 (97,3%)	
<b>Dislipemia</b>			0,295
Presente(n=33)	10 (22,2%)	23 (31,1%)	
Ausente	35 (77,8%)	51 (68,9%)	
<b>Obesidad</b>			0,763
IMC <24,99 (n=31)	12 (26,7%)	19 (25,7%)	
IMC 25-29,99 (=43)	14 (31,1%)	29 (39,2%)	
IMC 30-34,99 (n= 28)	11 (24,4%)	17 (23,0%)	
IMC ≥ 35 (n= 17)	8 (17,8%)	9 (12,2%)	

IMC: Índice de masa corporal.

En lo referente a los criterios de gravedad, no encontramos diferencias en los pacientes con o sin dolor con respecto al PASI, BSA ni PGA, sin embargo, los valores de DLQI fueron significativamente



mayores en los pacientes con dolor y además, la correlación entre el DLQI y las distintas escalas de medición del dolor, fue moderada para la EVA-P y BPI-I y fuerte para la BPI-F y en todos los casos significativa (tablas 6.26 y 6.27).

Tabla 6.26. Criterios de gravedad en pacientes con y sin dolor.

<b>Criterios de gravedad</b>			
	<b>Dolor</b>	<b>No dolor</b>	<b>p-valor</b>
<b>PASI</b>	10,4 ± 5,4	9,4 ± 3,6	0,28
<b>BSA</b>	12,9 ± 10,4	10,0 ± 4,3	0,76
<b>PGA</b>	3,4 ± 1,1	3,3 ± 1,0	0,61
<b>DLQI</b>	14,4 ± 6,9	8,9 ± 5,5	<0,001

Media ± desviación estándar.

PASI: índice de gravedad y área de la psoriasis, BSA: superficie corporal afectada, PGA: grado de la placa, DLQI: escala de calidad de vida en dermatología.

Tabla 6.27. Correlación entre las escalas de dolor y los criterios de gravedad de la psoriasis.

	<b>BSA</b>		<b>PGA</b>		<b>PASI</b>		<b>DLQI</b>	
	p valor		p valor		p valor		p valor	
<b>EVA-D</b>								
<b>r de Pearson</b>	0,16	0,07	0,10	0,26	0,13	0,18	0,52	<0,001
<b>Rho Spearman</b>	0,08	0,37	0,09	0,32	0,06	0,50	0,45	<0,001
<b>BPI-I</b>								
<b>r de Pearson</b>	-0,11	0,47	0,25	0,10	0,04	0,78	0,44	0,003
<b>Rho Spearman</b>	-0,16	0,30	0,30	0,04	0,06	0,70	0,44	0,003
<b>BPI-F</b>								
<b>r de Pearson</b>	-0,11	0,48	0,14	0,34	0,02	0,88	0,74	<0,001
<b>Rho Spearman</b>	-0,13	0,38	0,16	0,28	0,06	0,72	0,73	<0,001

BPI-I: dimensión intensidad de la escala breve del dolor, BPI-F: dimensión funcionalidad de la escala breve del dolor, EVA-D: escala visual analógica del dolor, DLQI: escala de calidad de vida en dermatología.

### 6.2.3. Relación entre el dolor y el prurito

En el estudio de la relación entre el prurito y el dolor no se encontró ningún paciente con dolor que no presentara prurito. Además, los pacientes con mayor puntuación en ambas escalas de prurito, la EVA-P y la ISS, presentaban dolor más frecuentemente como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 6.28. Relación entre la presencia de dolor y la presencia e intensidad del prurito medidas mediante EVA-P e ISS.

Relación prurito – dolor			
	No dolor	Dolor	P
<b>Prurito</b>	71 (95,9%)	45 (100%)	0,289
<b>No prurito</b>	3 (4,1%)	0 (0%)	
<b>EVA-P (media ± DE)</b>	6,2 ± 2,6	8,1 ± 1,9	< 0,001
<b>EVA-P</b>			< 0,001
<b>Leve</b>	11 (14,9%)	2 (4,4%)	
<b>Moderado</b>	33 (44,6%)	8 (17,8%)	
<b>Grave</b>	30 (40,5%)	35 (77,8%)	
<b>ISS (media ± DE)</b>	6,4 ± 3,7	10,0 ± 3,5	< 0,001

EVA-P: escala visual analógica del prurito, ISS: escala de gravedad del prurito.

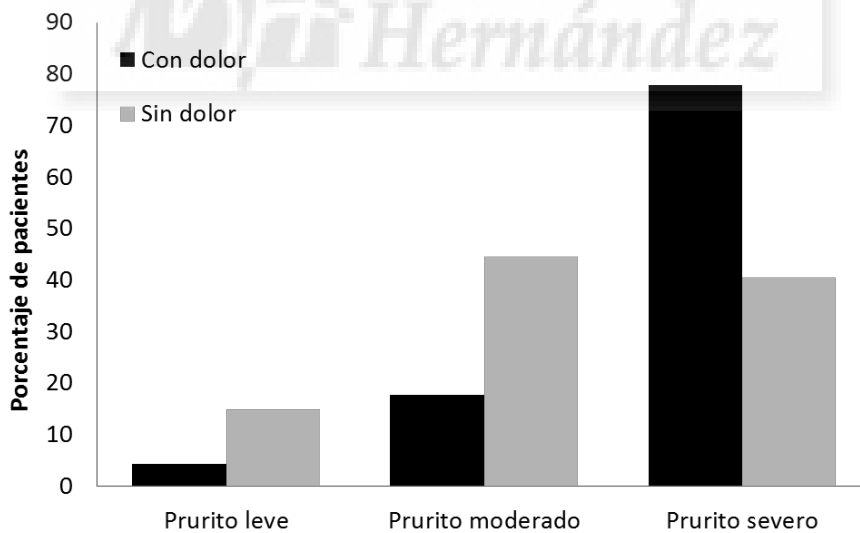


Figura 43. Porcentaje de pacientes con y sin dolor en cada una de las categorías del prurito.

En el análisis multivariante se incluyeron en la ecuación el ISS, DLQI categorizado y la edad

(categorizada en  $< 55$  años). Tras ajustar por estas tres variables, encontramos que el dolor lo refieren más frecuentemente y de forma significativa, los pacientes con una intensidad de prurito mayor según la escala ISS con una OR de 1,239 (IC 95%: 1,08-1,42) y con una edad menor de 55 años con una OR de 3,95 (IC 95%: 1,24-10,22).

### **6.3. ESTUDIO DE LAS VARIABLES DE LABORATORIO**

#### **6.3.1. Estudio de las citocinas**

Se estudiaron los niveles de ciertas citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-17 e IL-31) relacionadas con la patogenia del prurito, del dolor y/o de la psoriasis. Para hacer el análisis estadístico se establecieron 3 grupos: 74 pacientes con psoriasis y prurito, 36 pacientes con psoriasis sin prurito (bien porque no lo habían presentado o porque tras el tratamiento había desaparecido) y 23 controles sin psoriasis ni prurito.

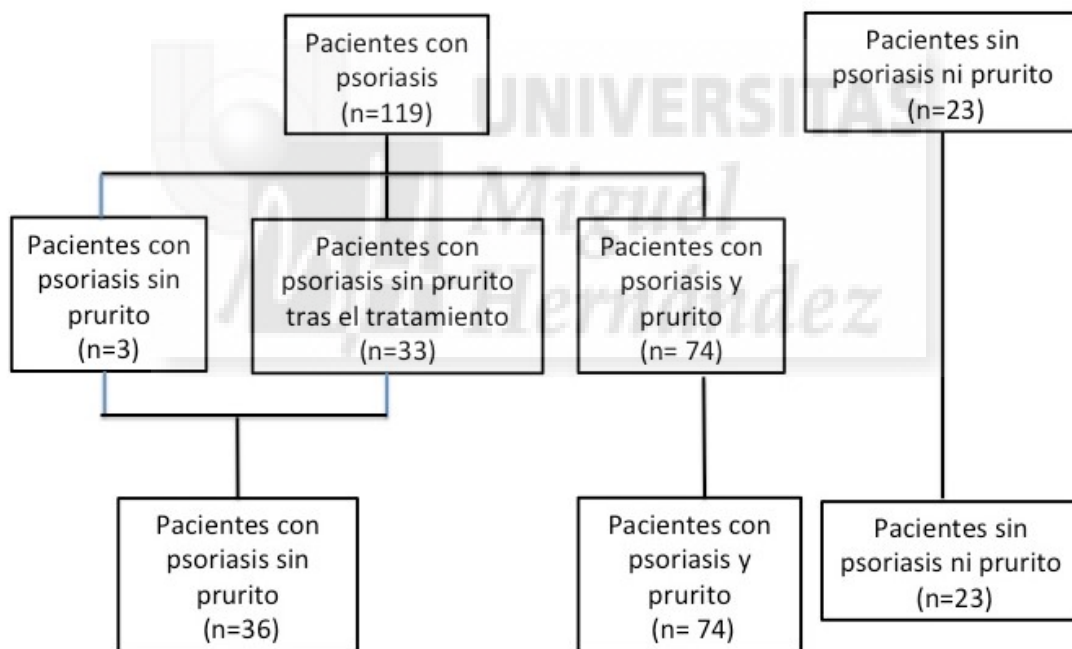
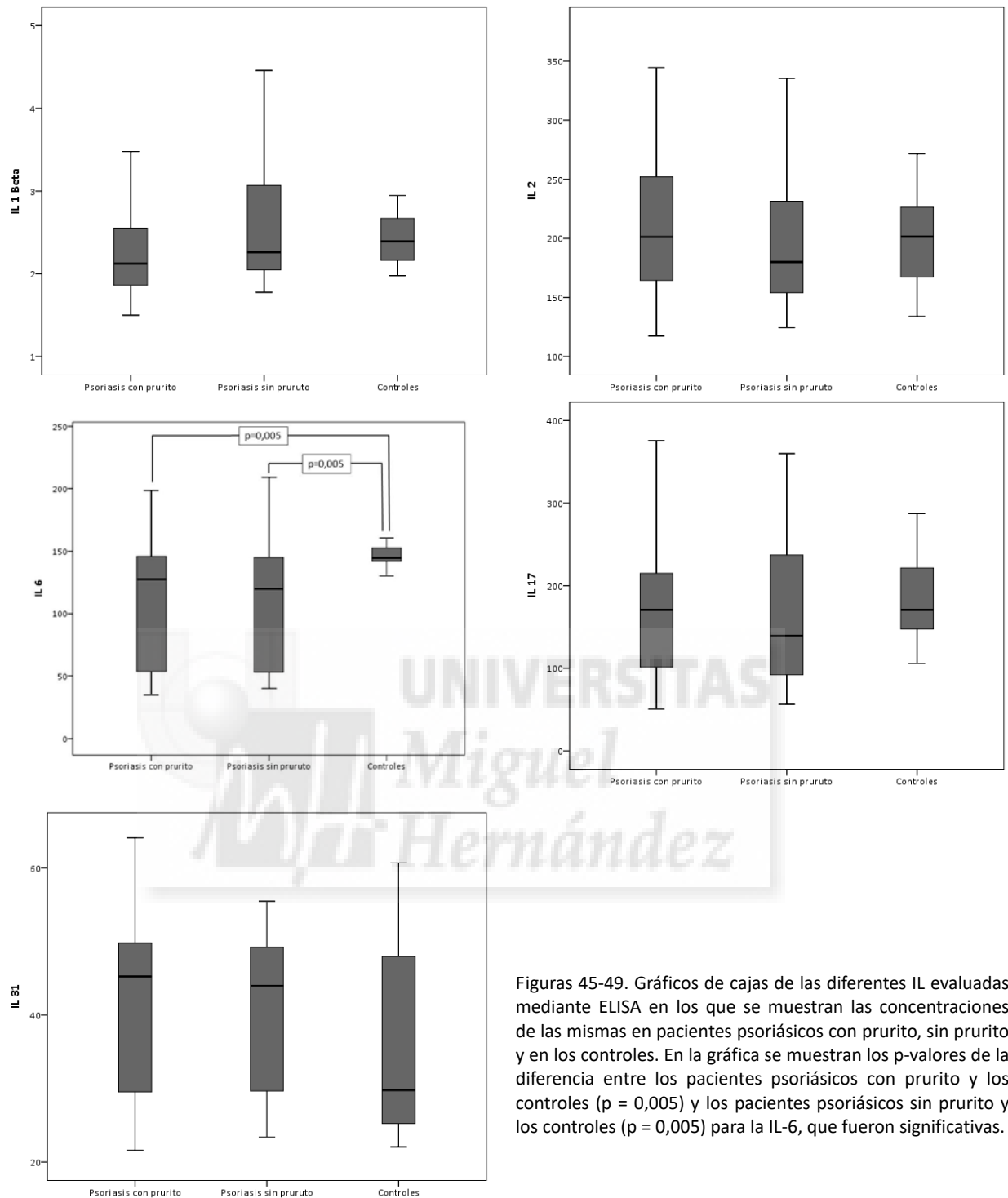


Figura 44. Diagrama de flujo que muestra la agrupación de pacientes y controles para el estudio de las IL.

##### **6.3.1.1. Relación con el prurito**

Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la IL-6 ( $p = 0,003$ ) con niveles de IL-6 mayores en los controles que en los psoriásicos con o sin prurito.



Figuras 45-49. Gráficos de cajas de las diferentes IL evaluadas mediante ELISA en los que se muestran las concentraciones de las mismas en pacientes psoriásicos con prurito, sin prurito y en los controles. En la gráfica se muestran los p-valores de la diferencia entre los pacientes psoriásicos con prurito y los controles ( $p = 0,005$ ) y los pacientes psoriásicos sin prurito y los controles ( $p = 0,005$ ) para la IL-6, que fueron significativas.

Cabe destacar que al estudiar la relación entre los criterios de gravedad en los 74 pacientes con prurito y las concentraciones de IL, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de IL-6 y el PASI, de forma que los pacientes con PASI mayor de 10 tenían concentraciones más bajas que aquellos con menor PASI ( $p = 0,009$ ). Estas diferencias se mantenían

en el estudio de correlación cuando el PASI se consideraba como variable continua (Rho de Spearman = - 0,322, p = 0,005 y r de Pearson = - 0,309, p = 0,007).

En los pacientes con psoriasis y prurito se encontraron correlaciones positivas entre distintas IL como se muestra en la tabla siguiente. Estas correlaciones no se encontraron ni en los pacientes sin prurito ni en los controles.

Tabla 6.29. Correlación entre las concentraciones plasmáticas de las distintas IL en los pacientes con psoriasis y prurito.

		IL-17	IL-2	IL- $\beta$	IL-31	IL-6
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Correlación de Pearson	0,158	0,098	1	-0,239	-0,013
	p-valor	0,178	0,408		0,040	0,913
	Rho de Spearman	0,326	0,244	1	-0,112	0,224
	p-valor	0,005	0,037		0,340	0,055
<b>IL-2</b>	Correlación de Pearson	<b>0,464</b>	1	0,098	<b>0,451</b>	0,201
	p-valor	<b>&lt;0,001</b>		0,408	<b>&lt;0,001</b>	0,086
	Rho de Spearman	<b>0,376</b>	1	0,244	<b>0,494</b>	0,266
	p-valor	<b>0,001</b>		0,037	<b>&lt;0,001</b>	0,022
<b>IL-6</b>	Correlación de Pearson	<b>0,573</b>	0,201	-0,013	-0,135	1
	p-valor	<b>0,000</b>	0,086	0,913	0,253	
	Rho de Spearman	<b>0,632</b>	0,266	0,224	0,091	1
	p-valor	<b>&lt;0,001</b>	0,022	0,055	0,440	
<b>IL-17</b>	Correlación de Pearson	1	<b>0,464</b>	0,158	-0,106	<b>0,573</b>
	p-valor		<b>&lt;0,001</b>	0,178	0,366	<b>&lt;0,001</b>
	Rho de Spearman	1	<b>0,376</b>	0,326	-0,190	<b>0,632</b>
	p-valor		<b>0,001</b>	0,005	0,872	<b>&lt;0,001</b>
<b>IL-31</b>	Correlación de Pearson	-0,106	<b>0,451</b>	-0,239	1	-0,135
	p-valor	0,366	<b>0,000</b>	0,040		0,253
	Rho de Spearman	-0,190	<b>0,494</b>	-0,112	1	0,091
	p-valor	0,872	<b>&lt;0,001</b>	0,340		0,440

Se estudió la correlación entre las distintas IL y las escalas de medición del prurito (EVA-P e ISS) y se encontró una correlación negativa y débil entre los niveles de IL-31 y la EVA-P, es decir, a mayor intensidad del prurito menor nivel de IL-31. En el caso de la IL-2 esta relación se aproximaba pero no alcanzaba la significación estadística (tabla 6.30).

Tabla 6.30. Correlación entre la intensidad del prurito medida con EVA-P y la concentración plasmática de las distintas IL estudiadas.

	IL-1 $\beta$	IL-2	IL-6	IL-17	IL-31
EVA-P					
Correlación de Pearson	-0,115	-0,207	-0,030	0,000	<b>-0,235</b>
p-valor	0,330	0,077	0,800	0,997	<b>0,035</b>
EVA-P					
Rho de Spearman	-0,041	-0,225	-0,082	-0,063	<b>-0,230</b>
p-valor	0,732	0,054	0,498	0,595	<b>0,048</b>

EVA-P: escala visual analógica del prurito.

Al categorizar el prurito según la EVA-P en nada o leve, moderado y grave y estudiar la diferencia de las medias entre las distintas categorías se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones de IL-2 e IL-31 entre el grupo sin prurito o con prurito leve y el grupo con prurito grave.

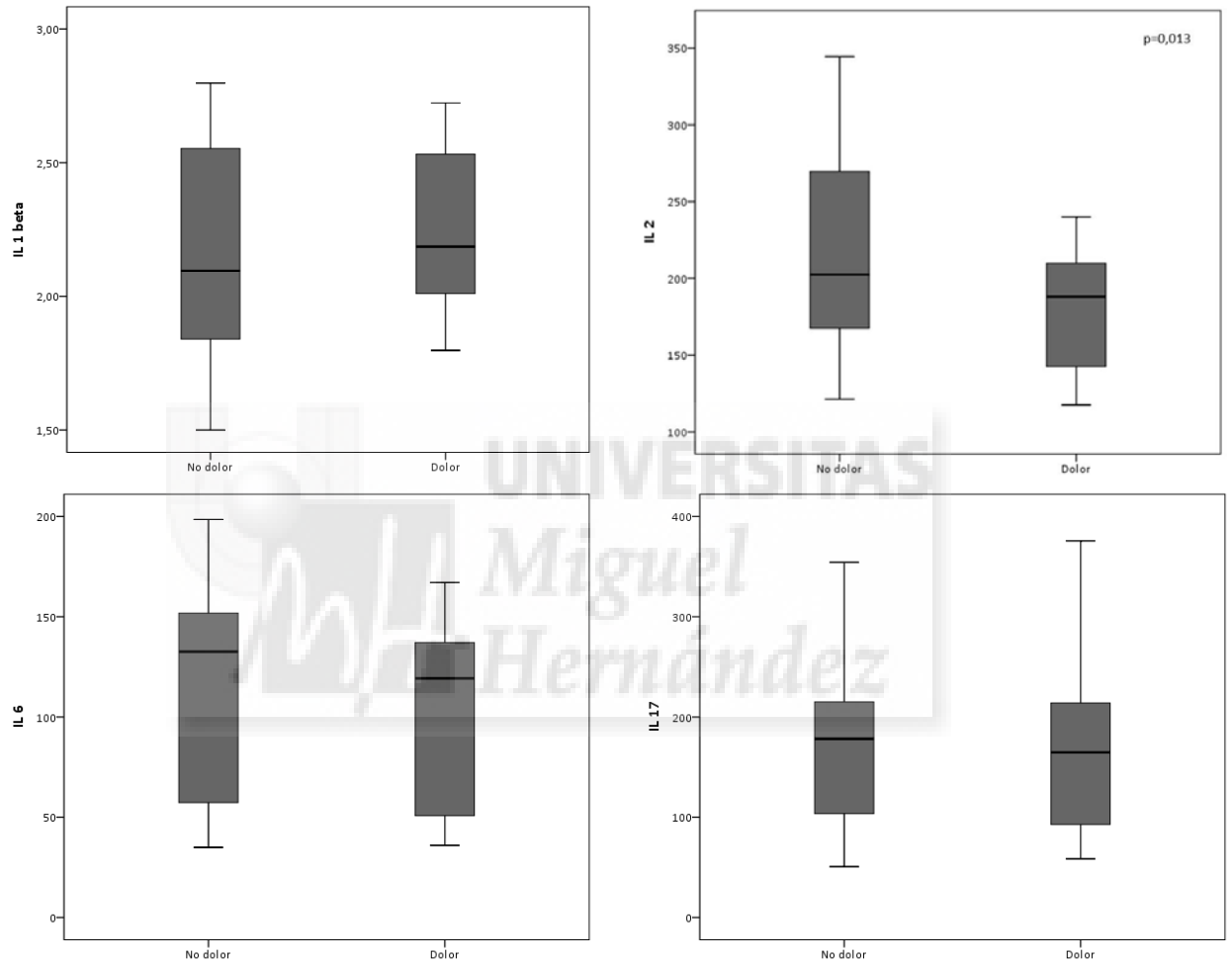
Tabla 6.31. Test de Tamhane para evaluar la diferencia de medias de IL entre las distintas categorías de prurito según la EVA-P.

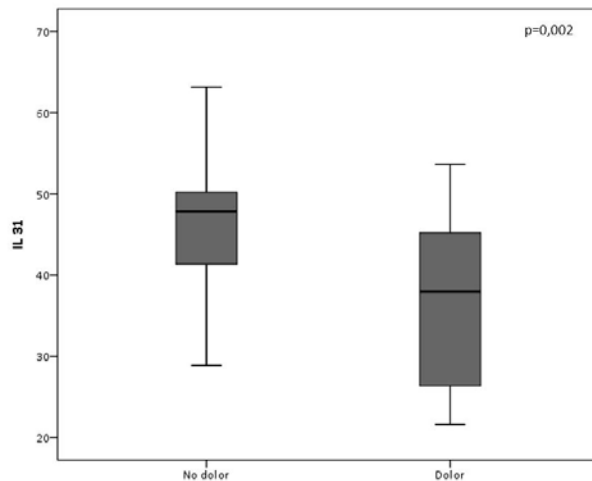
	Comparación	Diferencia de medias ± DE según EVA-P	p-valor
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Leve - Moderado	-0,810 ± 1,620	0,947
	Leve - Grave	0,598 ± 1,264	0,957
	Moderado - Grave	1,407 ± 1,153	0,544
<b>IL-2</b>	Leve - Moderado	40,391 ± 21,159	0,216
	<b>Leve - Grave</b>	<b>58,212 ± 19,458</b>	<b>0,040</b>
	Moderado - Grave	17,820 ± 15,692	0,596
<b>IL-6</b>	Leve - Moderado	-8,241 ± 23,632	0,0982
	Leve - Grave	-0,568 ± 23,067	1,000
	Moderado - Grave	7,672 ± 12,226	0,898
<b>IL-17</b>	Leve - Moderado	-17,476 ± 33,926	0,944
	Leve - Grave	-12,043 ± 34,982	0,982
	Moderado - Grave	5,432 ± 24,546	0,955
<b>IL-31</b>	Leve - Moderado	3,685 ± 2,542	0,403
	<b>Leve - Grave</b>	<b>7,469 ± 2,371</b>	<b>0,011</b>
	Moderado - Grave	3,783 ± 2,775	0,444

DE: desviación estándar.

### 6.3.1.2. Relación con el dolor

En los 74 pacientes con psoriasis y prurito se estudiaron las diferencias en las concentraciones de IL entre los que presentaban dolor cutáneo y aquellos que no lo presentaban y se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de IL-2 e IL-31, con menores niveles sanguíneos en los primeros ( $p = 0,013$  y  $p = 0,002$  respectivamente).





Figuras 50-54. Gráficos de cajas de las diferentes IL evaluadas mediante ELISA en los que se muestran las concentraciones de las mismas en pacientes psoriásicos con y sin dolor. Se muestra el p-valor en aquellas en las que las diferencias fueron significativas.

Cuando se categorizó el dolor en nada o leve, moderado y grave y se estudiaron las diferencias de las medias entre las distintas categorías, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos entre el grupo sin dolor o con dolor leve y los otros dos grupos como se muestra en la tabla.

Tabla 6.32. Test de Tamhane para evaluar la diferencia de medias de las IL entre las distintas categorías de dolor según la EVA-D.

	Comparación	Diferencia de medias ± DE según EVA-D	p-valor
<b>IL-1β</b>	Leve - Moderado	0,893 ± 0,691	0,489
	Leve - Grave	0,215 ± 1,201	0,997
	Moderado - Grave	-0,678 ± 1,058	0,902
<b>IL-2</b>	<b>Leve - Moderado</b>	<b>43,900 ± 13,900</b>	<b>0,012</b>
	<b>Leve - Grave</b>	<b>53,928 ± 17,958</b>	<b>0,033</b>
	Moderado - Grave	10,028 ± 19,061	0,940
<b>IL-6</b>	Leve - Moderado	2,707 ± 16,649	0,998
	Leve - Grave	0,772 ± 14,751	1,000
	Moderado - Grave	-1,934 ± 19,944	1,000
<b>IL-17</b>	Leve - Moderado	7,025 ± 33,313	0,996
	Leve - Grave	-12,804 ± 35,729	0,980
	Moderado - Grave	-19,829 ± 45,594	0,964
<b>IL-31</b>	<b>Leve - Moderado</b>	<b>10,822 ± 3,329</b>	<b>0,005</b>
	<b>Leve - Grave</b>	<b>10,576 ± 3,814</b>	<b>0,019</b>
	Moderado - Grave	-0,245 ± 4,683	0,998

DE: desviación estándar.



### 6.3.1. Estudio de otros parámetros analíticos

Un porcentaje considerable de nuestra población (37,8%) presentó concentraciones sanguíneas elevadas de Ig E. Además, un 25,2% tenía la VSG elevada y un 11,5% la PCRu. Sin embargo, ninguno de estos parámetros se asoció con la gravedad del prurito medido con EVA-P o ISS como se muestra en la tabla.

Al correlacionar los niveles de IgE con los criterios de gravedad de la psoriasis solo se encontró significación estadística con el PASI y el DLQI, negativa en el caso de este último y en ambos casos muy débil.

Tabla 6.33. Relación de valores analíticos con la gravedad del prurito medida por EVA-P e ISS.

	EVA-P	p valor	ISS	p valor
<b>Ig E (media ± DE)</b>		0,69		0,95
Elevada	7,1 ± 2,3		7,9 ± 3,8	
Normal	7,3 ± 2,2		7,9 ± 3,7	
<b>VSG (media ± DE)</b>		0,40		0,56
Elevada	7,4 ± 1,9		8,3 ± 0,7	
Normal	7,0 ± 2,4		7,8 ± 3,8	
<b>PCRu (media ± DE)</b>		0,58		0,065
Elevada	7,1 ± 2,3		7,6 ± 3,7	
Normal	6,8 ± 2,3		9,6 ± 3,4	

EVA-P: escala visual analógica del prurito, ISS: escala de gravedad de la psoriasis, PCRu: proteína C reactiva ultrasensible, DE: desviación estándar.

Tabla 6.34. Correlación entre los niveles de IgE en sangre y los criterios de gravedad de la psoriasis.

	BSA	PGA	PASI	DLQI
<b>IgE</b>				
<b>Rho de Sperman</b>	0,143	0,143	0,206	-0,234
<b>p-valor</b>	0,134	0,134	0,030	0,013
<b>IgE</b>				
<b>r de Pearson</b>	0,125	0,115	0,159	-0,185
<b>p-valor</b>	0,191	0,230	0,960	0,052

Tampoco se encontraron diferencias en los mencionados parámetros analíticos entre los pacientes con y sin dolor cutáneo.

Tabla 6.35. Relación de valores analíticos con la presencia de dolor cutáneo.

	<b>Dolor</b>	<b>No dolor</b>	<b>p valor</b>
<b>Ig E (media ± DE)</b>	167,98 ± 407,29	201,27 ± 456,64	0,45
<b>VSG (media ± DE)</b>	16,11 ± 17,04	14,00 ± 13,04	0,41
<b>PCRu (media ± DE)</b>	0,592 ± 1,221	0,386 ± 1,221	0,70

DE: desviación estándar, PCRu: proteína C reactiva ultrasensible





**DISCUSIÓN**



## 7. DISCUSIÓN

### 7.1. ESTUDIO DEL PRURITO

#### 7.1.1. Prevalencia del prurito en la psoriasis

Como se observa en comparación con estudios previos, la prevalencia del prurito en nuestros pacientes con psoriasis es elevada; de hecho es una de las mayores descritas hasta el momento, ya que un 97,5% de los pacientes refirieron prurito de alguna intensidad.

La prevalencia del prurito en la literatura va del 63,8% reflejado por Sampogna y cols.<sup>93</sup> en 2004 al 98,3% encontrado por Janowski y cols.<sup>102</sup> en 2014, lo que contrasta con la idea existente hace años de que la psoriasis es una enfermedad nada o escasamente pruriginosa<sup>87</sup>.

Desde que Newbold<sup>86</sup> describió por primera vez el prurito como un síntoma común en la psoriasis, todos los estudios desarrollados al respecto han confirmado esos datos. De hecho, el prurito no solo es frecuente si no que hay publicaciones que confirman que es el síntoma subjetivo más comúnmente descrito en la psoriasis<sup>93</sup> y que los pacientes lo consideran el síntoma más molesto de su enfermedad<sup>15</sup> o el que más contribuye a la gravedad de la misma<sup>98</sup>.

En la mayor parte de los estudios publicados, los sujetos incluidos tenían una psoriasis moderada-grave, como en el nuestro, en el que los pacientes seleccionados cumplían criterios de gravedad en cuanto a PASI y/o BSA y/o DLQI.

Los dos estudios más antiguos<sup>85,86</sup> seleccionan pacientes ingresados que generalmente son pacientes con psoriasis grave. Yosipovich y cols.<sup>88</sup> incluyen a aquellos con una superficie corporal afectada mayor del 30% y Pariser y cols.<sup>11</sup> a los que presentaron un IGA mayor o igual a 3 y eran candidatos a terapia sistémica. Prignano y cols.<sup>89</sup> a pacientes con psoriasis moderada-grave a pesar de no especificar en el artículo qué se considera como tal. Janowski y cols.<sup>102</sup> y Amatya y cols.<sup>91</sup> seleccionan pacientes visitados en centros dermatológicos específicos donde generalmente se trata a pacientes con psoriasis moderada-grave que no pueden ser controladas por un médico general. Roblin y cols.<sup>203</sup> en su carta al editor, aportan los datos de pacientes de un ensayo clínico y, a pesar de que no especifican los criterios de inclusión, sí aportan información sobre los criterios de gravedad de los pacientes, que tienen un PASI medio de 8,9, que se correspondería con una psoriasis de gravedad moderada.

Por otro lado, Sampogna y cols. estudian a 936 pacientes con psoriasis en placas con gravedad de cualquier tipo y son los que encuentran una prevalencia más baja, del 63,8%.

La selección de pacientes más graves podría justificar prevalencias tan elevadas como la encontrada en nuestro estudio o esta podría ser simplemente un reflejo de que la psoriasis sí es una enfermedad pruriginosa y serían factores individuales los que determinarían su intensidad y características.

En el anexo IX puede verse una tabla de las distintas prevalencias descritas en la literatura, donde se especifican los criterios de gravedad, el tamaño muestral y el año de publicación de los distintos trabajos en comparación con el nuestro.

Otra posible explicación para estas prevalencias tan elevadas no descritas históricamente podría ser un cambio en la percepción del prurito justificado por el hecho de que se haya modificado el estilo de vida, hayan aumentado los niveles de estrés y los de los contaminantes ambientales<sup>87</sup>. También es posible que simplemente por tener niveles de intensidad menos elevados que en otras dermatosis, los dermatólogos no hayamos dado al prurito en la psoriasis hasta el momento la importancia que merece<sup>87</sup>.

### **7.1.2. Características del prurito en la psoriasis**

Para la valoración de las distintas características del prurito en nuestros pacientes nos hemos basado en los resultados de las dos escalas utilizadas, la EVA-P, escala unidimensional que solo refleja la intensidad y, la ISS que aporta además información sobre la temporalidad, cualidad, área,... como se ha descrito previamente.

Las puntuación media de la escala ISS fue de 8 y la mediana, más adecuada por no seguir la escala una distribución normal, de 7,3; similar a las puntuación de 7,4 y 7,5 que se obtuvieron en pacientes con psoriasis en la descripción original y en otro trabajo posterior<sup>172,177</sup>.

#### **7.1.2.1. Intensidad**

La primera característica del prurito que hemos de comentar es su intensidad. La intensidad media del prurito en nuestros pacientes según la EVA-P fue de  $6,9 \pm 2,5$ , lo que se traduce de forma cualitativa en un prurito moderado. En el caso de la ISS, el valor medio del ítem que valora la intensidad fue de  $0,509 \pm 0,198$  sobre un total de 1, que podría considerarse un prurito también moderado.

La media de gravedad según la EVA en estudios previos varía de 4,2 a 6,8 puntos. Lo que implica que en nuestro estudio se han encontrado niveles de intensidad algo más elevados a los descritos previamente. En el anexo IX puede verse una tabla con los distintos valores de intensidad del prurito encontrados en la literatura en comparación con el hallado en nuestro trabajo.

Los pacientes de nuestra población describen cualitativamente de forma más frecuente el prurito mínimo como inexistente, el habitual como moderado y el máximo como fuerte en una escala cualitativa de 5 categorías (sin prurito, leve, moderado, fuerte o muy fuerte) apoyando los valores expresados previamente.

El 8,4% presentó un prurito leve, el 34,5% moderado y el 54,6% fuerte. Prignano y cols.<sup>89</sup> han encontrado resultados similares aunque con un menor porcentaje en el caso del prurito más intenso. En su estudio un 13% de los pacientes refería prurito leve, un 37% moderado y un 33% grave.

#### **7.1.2.2. Extensión y localización**

Normalmente el prurito se localiza en las placas, pero algunos pacientes lo refieren en zonas de piel sana e incluso algunos de forma generalizada como ocurrió en cinco sujetos de nuestro estudio (4,2%). Prignano y cols.<sup>89</sup> describen que en un 70% de los casos las lesiones se limitaban a las placas, pero el 30% restante lo refería en otras localizaciones. Amatya y cols.<sup>91</sup> encuentran que un 57% de los pacientes refiere prurito en las áreas lesionales mientras que el 43% lo presenta en áreas sin lesiones. En su caso el 6% de los pacientes tenía un prurito generalizado. Szepietowski y cols. encuentran prurito generalizado en el 28,7% de los pacientes<sup>94</sup>.

En nuestro estudio, la media del porcentaje de área afectada por el prurito es de  $17,5\% \pm 23,9\%$ , similar a la encontrada en un estudios previos ( $18,1\% \pm 16,3\%$ <sup>91</sup> y  $24\% \pm 18\%$ <sup>88</sup>), mientras que el BSA medio es de  $11,1\% \pm 7,3\%$ . Según se puede intuir en la gráfica de nube de puntos presentada en nuestros resultados (figura 31) que relaciona la superficie afectada por la psoriasis con la afectada por el prurito, la correlación entre ambas es buena pero no perfecta ( $r = 0,55$ ), apoyando la discrepancia entre la extensión del prurito y la de las placas.

En este mismo sentido, Zarmirska y cols. estudian un grupo de mujeres con la enfermedad y encuentran que un 34% de las mismas presentaba prurito vulvar, pero solo el 22% tenía lesiones en esta localización.

El prurito puede aparecer en cualquier localización. En el estudio de Prignano y cols.<sup>89</sup> las localizaciones más frecuentemente pruriginosas fueron el cuero cabelludo (50%), las piernas y la espalda. Chang y cols.<sup>112</sup> describen las piernas, espalda, brazos y cuero cabelludo como las localizaciones más frecuentes del prurito con los siguientes porcentajes: 88,4%, 85,7%, 73,2% y 58,9% respectivamente. Amatya y cols.<sup>91</sup> también refieren las piernas (56%) y el cuero cabelludo (47%) como las localizaciones más pruriginosas, y O'Neill y cols el cuero cabelludo (58,5%), mientras que Yosipovich y cols.<sup>88</sup> describen el prurito en orden de frecuencia en espalda (82%), piernas (75%),

brazos (58%), nalgas (45%), abdomen 40%) y cuero cabelludo (15%).

Nosotros no hemos cuantificado las localizaciones específicas del prurito, si bien es cierto que en nuestro estudio el prurito apareció en todas las localizaciones y los pacientes con placas en genitales y palmoplantares refirieron un prurito más intenso. Posiblemente, el hecho de que el prurito se describa más frecuentemente en piernas, cuero cabelludo y espalda, coincida con que son las localizaciones más afectadas por la psoriasis, como ocurrió en nuestro estudio en que más del 90% de los pacientes tenía placas en el cuerpo (tronco, abdomen y extremidades) y más de un 60% en el cuero cabelludo.

Es posible que la variación en la densidad de las terminaciones nerviosas sensoriales y en la distribución de los mediadores del picor en distintas partes del cuerpo, así como factores externos como la ropa, condicionen estas diferencias en cuanto a la localización.

#### **7.1.2.3. Temporalidad**

La gran mayoría de nuestros pacientes (87,4%) refería prurito por la noche, seguido de la tarde, mañana y mediodía.

Esta tendencia a empeorar por la noche se ha encontrado en otros estudios<sup>89</sup> con porcentajes de 52%, 27%, 11% y 14% por la noche, tarde, mediodía y mañana respectivamente<sup>88</sup>.

Amatya y cols.<sup>91</sup> refieren un prurito de aparición diaria en un 66% de los pacientes, que duraba todo el día en un 33% de ellos y con empeoramiento por la tarde.

Prácticamente la mitad de nuestros pacientes (47,1%) refería prurito constante frente al 36,1% que lo refería frecuente y el 14,3% solo de forma ocasional. Otros autores presentan datos ligeramente diferentes con porcentajes de 26,4%, 36,8%, 26,4% y 8,6% para constante, frecuente, a veces y ocasional respectivamente<sup>102</sup>.

#### **7.1.2.4. Cualidades del prurito**

Las cualidades del prurito que se valoraron en nuestro estudio son las descritas en el ítem número 2 de la escala ISS e incluye: ardiente, punzante, urticante, molesto, preocupante e insoportable. La cualidad que los pacientes describen más frecuentemente es molesto (81,5%) seguido de ardiente (50,4%).

Dos autores<sup>88,91</sup> han utilizado el cuestionario desarrollado por Yosipovich a partir del cuestionario breve de McGill del dolor<sup>123</sup> para valorar las cualidades del picor. Este valora por un lado el componente sensorial (urticante, cosquilleo, hormigueo, ardiente, punzante o tipo puñalada) y por



otro el afectivo (molesto, insoportable y preocupante). Las cualidades sensoriales mayoritariamente descritas por orden fueron urticante, hormigueo, ardor y cosquilleo.

En cuanto a las cualidades afectivas más comúnmente descritas por los mismos autores, fueron: molesto (53% y 63%), irritante (44% y 20%), insoportable (36% y 13%) y preocupante (18%).

Prignano y cols.<sup>89</sup> utilizando un cuestionario de diseño propio encontraron que las propiedades del picor más descritas fueron urticante y ardiente.

Es evidente que dado que la forma de valoración es diferente es difícil llegar a una conclusión en cuanto a las cualidades del prurito. Desde nuestro punto de vista, el cuestionario ISS, en la valoración de la cualidad del prurito tiene dos limitaciones, por un lado, ofrece al paciente pocas opciones para describir la dimensión sensorial de su prurito y por otro, une en un mismo ítem la dimensión afectiva con la sensorial que, como se ha sido sugerido previamente<sup>177,178</sup> quizás no es lo más adecuado.

Además, en las exploraciones se detectó, que la palabra urticante es difícil de comprender y probablemente por ello de utilizar y que los pacientes no siempre marcaban uno de los tres adjetivos que definen la cualidad sensorial del prurito según la escala que hemos usado, quizás porque no encontraban la palabra que mejor definiera su sensación. A los pacientes en general les costaba cumplimentar este ítem y hacer una descripción cualitativa de su picor.

#### **7.1.2.5. Afectación de otros ámbitos por el prurito**

La escala ISS además de valorar los rasgos del prurito más asociados con su gravedad que se han expuesto anteriormente (intensidad, área, temporalidad y cualidad), evalúa aspectos relacionados con la interferencia del prurito en el humor, el sueño y la sexualidad.

La puntuación de nuestra población en cada uno de estos ítems fue de  $0,351 \pm 0,263$ ,  $0,349 \pm 0,438$  y  $0,349 \pm 0,230$  respectivamente, sobre un total de 1; por lo que tomando como base las categorizaciones previamente expuestas, se puede considerar que estas funciones vitales están afectadas de forma leve por el prurito.

En lo referente a la afectación del estado de ánimo casi la mitad de los pacientes decían sentirse inquietos y prácticamente un tercio refería síntomas ansiosos o depresivos. Otros estudios muestran resultados algo diferentes. Yosipovich y cols.<sup>88</sup> encuentran en su estudio en Singapur que 35 % de los pacientes referían estar inquietos, 30% con dificultad para concentrarse y 24 % deprimidos, mientras que solo el 9% refería ansiedad.

Un 39,5% de nuestros pacientes referían una disminución del deseo sexual en relación con el prurito y el 27,7% además refería disminución de la función sexual; en consonancia con lo descrito en otros estudios que encuentran que un 40% de los pacientes había visto mermado su deseo sexual y un 35% su función sexual<sup>88</sup>.

La proporción de pacientes con alteraciones del sueño fue elevada. Un 76,4% de los pacientes tenía problemas para la conciliación del sueño y un 72,3% de los pacientes refería despertarse a causa del picor, a pesar de que solo una proporción baja (12,6%) tomaba fármacos para los problemas de sueño.

Similares proporciones se describen en un trabajo previo en el que se encuentra que un 69% de los pacientes tiene dificultades para conciliar el sueño, un 66% se despierta por el prurito y solo un 6% tomaba medicaciones de forma esporádica para aliviar estos problemas<sup>88</sup>.

Otro estudio señala un 60% de pacientes con afectación del estado de ánimo, 35% con afectación del sueño y 21 % con afectación del deseo sexual por el prurito sin especificar cómo se afectan estos factores<sup>91</sup>.

#### **7.1.2.6. Relación del prurito con otras variables**

En nuestro estudio se ha encontrado una relación del sexo y la edad con la intensidad del picor. Las mujeres tuvieron un prurito más intenso medido por ambas escalas que los hombres y los pacientes más jóvenes (< 45 años) también presentaban un prurito más intenso que los mayores, ambos de forma significativa.

Estudios previos también demuestran una mayor prevalencia e intensidad del prurito en las mujeres<sup>88,91,93</sup>, lo que podría justificarse por factores de confusión como la edad, la raza, la gravedad o por una diferente percepción sintomática en función del sexo. De hecho, hay estudios que apoyan una diferente percepción del prurito y el deseo de rascado según el sexo, con mayores intensidades en mujeres. Al utilizar técnicas de imagen funcionales, observan una mayor activación de las estructuras cerebrales responsables de la integración de la información afectiva y sensorial durante el proceso pruriginoso en mujeres con respecto a los hombres<sup>204</sup>.

En cuanto a la edad otro estudio encuentra diferencias significativas ( $p < 0,5$ ) en la frecuencia del prurito a favor de los mayores sin especificar edad, pero tampoco estudia su relación con la intensidad<sup>102</sup>. En el resto de la bibliografía no se ha encontrado correlación alguna entre el picor y la edad.

Nosotros no hemos encontrado diferencias en cuanto al nivel de estudios, los antecedentes familiares

de psoriasis, los años de evolución, el tabaquismo, como tampoco se encontraron en otros los estudios<sup>88,93,101,102,106</sup>.

En lo referente a las comorbilidades, los pacientes diabéticos mostraron una intensidad de prurito menor que los no diabéticos pero esta diferencia fue solo significativa cuando se utiliza la escala ISS y no para la EVA-P.

Solo un estudio en la literatura valora las comorbilidades de los pacientes y el tiempo de evolución de la enfermedad en relación con el prurito y no encuentra diferencias significativas ni en la presencia ni en la intensidad del picor<sup>106</sup>.

### **7.1.3. Relación del prurito con los criterios de gravedad de la psoriasis**

#### **7.1.3.1. PASI, BSA y PGA**

Puesto que la mayoría de los pacientes de nuestro estudio presentó prurito de alguna intensidad, no se han podido establecer posibles diferencias en los criterios de gravedad entre los pacientes con o sin picor, pero sí se ha estudiado la relación entre la intensidad del prurito y los criterios de gravedad y no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la intensidad del prurito en función del grado de gravedad de la psoriasis medida por PASI, BSA ni PGA.

Los datos al respecto en la literatura ofrecen resultados dispares.

Roblin y cols.<sup>203</sup> estudian los datos de 157 pacientes con psoriasis de leve a moderada según el IGA y con un PASI medio de 8,9 de los cuales, al igual que en nuestro estudio, el 97,5% padecía prurito y, no encuentran una correlación clínica significativa entre la intensidad del prurito medida con EVA y la gravedad de la enfermedad medida con PASI. Solo el 3,8% de la variabilidad en la intensidad del prurito puede explicarse por su relación con la gravedad de la enfermedad medida con PASI.

Los mismos resultados encuentran Yosipovich y cols.<sup>88</sup> tras estudiar a 108 pacientes psoriásicos con una enfermedad extensa (BSA > 30) de los cuales 101 tenía prurito; Reich y cols.<sup>101</sup> en su trabajo con 102 pacientes diagnosticados de psoriasis en placas entre los que 91 padecía prurito y Czarnecka-Operacz y cols.<sup>121</sup>. Nakamura y cols.<sup>111</sup> no encuentran relación entre la presencia o ausencia de picor y la gravedad medida con PASI, si bien, no valoran el cambio en la intensidad.

Otros autores han encontrado resultados opuestos, es decir una correlación positiva entre la presencia e intensidad del prurito y la gravedad de la enfermedad medida con PASI. Chang y cols.<sup>112</sup> estudian a 152 pacientes con psoriasis en placas y señalan que los pacientes con prurito tenían valores de PASI más elevados y además que hay una correlación positiva entre los valores de PASI y la

intensidad del prurito medida con EVA ( $r$  de Pearson = 0,693). Otro estudio ha observado esta misma relación significativa entre la prevalencia e intensidad del prurito y la gravedad de la enfermedad medida con PASI, pero el coeficiente de correlación fue muy bajo ( $r$  de Pearson = 0,29,  $p < 0.01$ )<sup>94</sup>.

Janowski y cols.<sup>102</sup> encuentran que la frecuencia de prurito en una escala de temporalidad verbal perteneciente a un ítem del cuestionario *Skindex-29* que lo gradúa como inexistente, raro, ocasional, frecuente y persistente, asciende conforme lo hace el PASI y al correlacionar los distintos factores que componen esta escala (área, eritema, infiltración y descamación) con el prurito, esta correlación, a pesar de ser débil ( $r = 0,30$ ,  $p < 0,001$ ) se mantenía para todos los factores.

Escasos artículos en la literatura valoran la relación entre la sintomatología y el área afectada por la psoriasis o BSA. Unos encuentran que los pacientes con prurito tienen un BSA significativamente mayor que los que no lo padecen<sup>106</sup>. Estos autores encuentran en el análisis de regresión logística, una relación estadísticamente significativa entre la presencia de prurito moderado o grave y la gravedad de la enfermedad en su conjunto con una OR de 15,9, sin embargo, la forma de catalogar a los pacientes como afectados de sintomatología o de psoriasis leve, moderada o severa era, simplemente por opinión subjetiva del médico y no se indica si esta clasificación se realizaba en el momento de la exploración o en base a diagnósticos previos o el uso de terapia sistémica previa. Los propios autores afirman que hay una asociación entre la gravedad general de la enfermedad y la de los síntomas, pero que esta correlación no es perfecta. Otros autores no encuentran dicha relación<sup>121</sup>.

### **7.1.3.2. Prurito y calidad de vida**

La puntuación media en la escala DLQI de nuestra muestra, incluyendo a los 3 pacientes que no tenían picor, fue de 10,9 con puntuaciones entre 1 y 29. Casi la mitad de nuestros pacientes consideraba que su calidad de vida estaba grave o muy gravemente afectada por la enfermedad y este hecho se asoció con la intensidad del prurito.

Hemos encontrado una asociación muy significativa entre la intensidad del prurito medida por ambas escalas, la EVA-P y la ISS y la afectación de la calidad de vida de los pacientes medida con la escala DLQI. Además, la correlación entre la EVA-P y el DLQI es buena y entre la ISS y el DLQI muy buena y en ambos casos significativa.

Estos resultados se repiten en la literatura<sup>101,106,205</sup>, no existiendo descripciones que apoyen lo contrario.

Reich y cols.<sup>101</sup> estudian 102 pacientes con psoriasis en placa de los cuales solo once no presentaban

prurito y encuentran una mayor afectación de la calidad de vida en los pacientes con prurito y además ésta se asociaba con la intensidad del mismo. La gravedad del prurito también se encontró asociada con sentimientos de estigmatización, lo que resulta curioso, teniendo en cuenta que el picor no es un síntoma visible; sin embargo, las conductas de rascado pueden hacer las lesiones de psoriasis “más visibles” y contribuir a desarrollar estos sentimientos.

Korman y cols<sup>106</sup> también encuentran una asociación entre el prurito y el DLQI. La puntuación obtenida de sus 700 pacientes encuestados en el DLQI y en sus subdominios era significativamente mayor en los pacientes con prurito que en los que no lo tenían y también en aquellos con prurito moderado-grave frente a los que referían prurito leve.

La presencia de prurito también se relacionó con el detrimento de la calidad de vida medida en este caso con el *Skindex-29*, en otro estudio que incluyó 174 pacientes con psoriasis. Los subgrupos de pacientes con frecuencias ascendentes de picor, mostraban de forma sistemática mayores afectaciones de la calidad de vida en la puntuación global de la escala y en cada uno de sus subíndices (ámbito de síntomas físicos, ámbito funcional y ámbito emocional)<sup>102</sup>. Estos resultados se mantienen al realizar un estudio de correlación como en nuestro caso y además, cuando se introduce el PASI como variable controlada, el descenso en la calidad de vida se siguen manteniendo fuertemente asociado al prurito, lo que aporta evidencia de que la asociación entre el picor y la calidad de vida es altamente independiente de la gravedad de la enfermedad<sup>102</sup>. Cabe la posibilidad de que esta relación sea bidireccional y que el prurito disminuya la calidad de vida y la baja calidad de vida aumente la percepción del prurito.

En este mismo trabajo, se encontró que las dos estrategias de afrontamiento de la enfermedad que utilizaban los pacientes y que aparecían de forma más acusada con el aumento de la frecuencia del picor, fueron las de resignación y autoculpabilidad, que son patrones no adaptativos de respuesta al estrés y modos de comportamiento típicos de patología depresiva e hipotetizan, que la frecuencia aumentada de prurito podría relacionarse con síntomas depresivos<sup>102</sup>. Otros autores<sup>85</sup> apoyan esta hipótesis y en su artículo describen una relación entre el grado de patología psiquiátrica y la intensidad del prurito medida en una escala verbal de 3 categorías 8 (leve, moderado y grave).

A pesar de la ingente evidencia científica que relaciona la psoriasis con la depresión y la ansiedad, en nuestro trabajo no hemos encontrado una prevalencia elevada de patología psiquiátrica que pudiera justificar una mayor prevalencia de prurito; si bien, esta patología no se ha buscado específicamente como hicieron Sampogna y cols.<sup>93</sup>, que tras pasar un cuestionario para detectar morbilidad psiquiátrica no psicótica detectaron que los pacientes con estas alteraciones referían más

frecuentemente sintomatología, entre la que se encontraban el prurito y el dolor. Es posible que en nuestra población, como ocurrió con la hipertensión arterial o la obesidad, la prevalencia real de patología psiquiátrica sea mucho mayor de lo que hemos detectado. En cualquier caso y, a pesar de ser un tema muy interesante, no es el motivo de nuestro actual estudio.

Pariser y cols<sup>11</sup> en su estudio multicéntrico con 101 pacientes evalúan la calidad de vida mediante entrevistas a pacientes con psoriasis moderado-grave en los que les preguntan por sus síntomas y la medida en que estos afectan a sus vidas graduándolo de más a menos como 1, 2 y 3. Más de la mitad de los pacientes definían al prurito como el síntoma más molesto de su psoriasis.

Otras publicaciones<sup>15,85,98,205</sup> apoyan el hecho de que el prurito sea considerado por los pacientes como el síntoma más molesto de la psoriasis por delante del eritema, el dolor cutáneo, la rigidez articular o las alteraciones ungueales. Sólo la descamación de las placas cuando es intensa, alcanza dichos niveles. De hecho, la intensidad del prurito medida con EVA se correlaciona mejor con el DLQI que el dolor o la fatiga<sup>205</sup> como ocurrió en nuestro estudio.

Es importante además destacar, que para los pacientes el factor que más contribuye a la gravedad de la enfermedad en su conjunto, es el prurito, como demuestra el estudio MAPP, encuesta poblacional multinacional en la que participaron 3.426 pacientes<sup>98</sup>. Y puesto que es el paciente el que completa las escalas de calidad de vida con percepciones propias de su enfermedad, es lógico que esta contribución del prurito a la enfermedad, se vea reflejada en el DLQI.

Zhu y cols.<sup>105</sup> aportan un dato interesante a esta relación prurito - calidad de vida. Estos autores observan que el prurito tiene un efecto modulador en la asociación entre en la gravedad de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes, ya que tras controlar por PASI, se observaba una asociación estadísticamente significativa entre la mejoría del prurito y la mejoría en el DLQI. Esto supondría que la mejoría en el prurito podría ser un buen indicador del éxito terapéutico.

Otra forma que tiene el prurito en la psoriasis de afectar a la calidad de vida puede ser su efecto sobre el sueño. El umbral del prurito disminuye por la noche debido a complejos mecanismos circadianos produciendo una exacerbación del mismo y frecuentemente, como ocurrió en nuestro estudio, empeorando por la noche y causando alteraciones en el descanso nocturno<sup>34</sup>.

Korman y cols.<sup>106</sup> también evalúan otro factor relacionado con la calidad de vida, que es la productividad en el trabajo mediante el Índice de Productividad y Actividad en el trabajo y concluyen que la productividad laboral también disminuye con la gravedad creciente del prurito de forma significativa en todos sus ámbitos.

### **7.1.5. Propiedades psicométricas de la escala ISS**

Cuando nos planteamos el estudio del prurito para el actual trabajo, además del uso de la escala visual analógica que es la más ampliamente utilizada en la literatura, nos pareció interesante la utilización de otra escala que valorara aspectos de la gravedad del prurito distintos de la mera medición de su intensidad.

Las escala ISS tenía la ventaja de haber sido previamente traducida y adaptada a nuestra lengua y había sufrido un proceso de validación exitoso en pacientes con dermatitis atópica<sup>179</sup>. No es por tanto nuestro objetivo validar esta escala, sin embargo, su utilización en nuestros pacientes con psoriasis nos ha permitido estudiar ciertas de sus características psicométricas que aumentan la evidencia de su validez y fiabilidad para usos futuros.

El estudio de las propiedades psicométricas de la escala ISS en pacientes con psoriasis confirma su validez y fiabilidad, a la vez que permite extraer interesantes conclusiones.

#### **7.1.5.1. Fiabilidad**

Con un valor de alfa de Cronbach de 0,819 se puede afirmar que la escala ISS se muestra fiable en la valoración del prurito en pacientes afectados de psoriasis. Como se ha comentado en el apartado de material y métodos, el valor obtenido demuestra la homogeneidad de los diferentes ítems y la ausencia de redundancia de los mismos para medir el prurito, así como su consistencia en diferentes condiciones de aplicación.

Los valores obtenidos en nuestro estudio muestran una gran similitud con los que han sido comunicados hasta la fecha por otros investigadores. En la descripción inicial de la escala, el coeficiente alfa que se obtuvo fue de 0,81<sup>172</sup>, en la validación española de 0,82<sup>179</sup> y en la danesa de 0,88<sup>177</sup>.

Al ser la aportación individual de cada uno de los ítems al total de la escala inferior al valor alfa, podemos afirmar que, si elimináramos alguno de ellos la fiabilidad de la escala se vería reducida.

Como conclusión podemos afirmar que la escala se muestra capaz de medir sin error y de forma repetida, el prurito en la psoriasis.

#### **7.1.5.2. Validez de constructo**

Al valorar el grado en que la escala ISS mide la gravedad del prurito, el análisis factorial extrae 2 factores o componentes, separando por un lado los ítems que explorarían la gravedad o “dimensión sensorial” del prurito que agruparía los cuatro primeros ítems, es decir, temporalidad, cualidad, área

e intensidad; y, por otro lado los ítems relativos a la afectación de ciertos aspectos de la calidad de vida por el prurito o “dimensión afectiva”, que engloba los ítems del 5 al 7, es decir, afectación del estado de ánimo, afectación de la sexualidad y afectación del sueño.

- ISS factor 1: Dimensión sensorial o gravedad

Incluye las preguntas sobre la temporalidad, las cualidades, el área afecta y la intensidad.

- ISS factor 2: Dimensión afectiva o aspectos relacionados con calidad de vida

Incluye las cuestiones acerca de cómo el prurito afecta al estado de ánimo o humor, al ámbito sexual y al sueño.

La agrupación de los 7 ítems en estos 2 factores explica el 64% de la varianza de los datos originales. Nos parece que en el caso de nuestro estudio la estructura de la escala en 2 factores es buena y lógica, puesto que agrupa la totalidad de los ítems en 2 dimensiones perfectamente coherentes.

El análisis factorial llevado a cabo por Majeski y cols.<sup>172</sup> también identificó 2 factores que explicaban el 63% de la varianza. En este estudio inicial de la escala, el primer factor fue denominado “gravedad” e incluía los ítems de cualidad, intensidad, afectación del sueño, del humor y del sexo. El segundo factor se denominó “aspectos temporales” y englobaba el área y la temporalidad.

Daudén y colaboradores<sup>179</sup>, por el contrario solo encuentran un factor que explicaría el 68% de la varianza y apoyan la unidimensionalidad de la escala. Sin embargo, consideramos que nuestros resultados son más coherentes puesto que, una lectura detenida de los ítems demuestra que éstos valoran distintos componentes del picor y nuestro análisis factorial así lo apoya. Quizás, el hecho de que se haya utilizado para valorar distintas enfermedades, dermatitis atópica en su caso y psoriasis en el nuestro, pueda explicar estas diferencias.

### **7.1.5.3. Validez de criterio**

La correlación obtenida entre la escala ISS y el DLQI en nuestro estudio fue alta y significativa ( $r$  de Pearson = 0,707). Los estudios de validación previos han establecido correlaciones con escalas de calidad de vida que son fuertes y similares, aunque algo inferiores a las que nosotros hemos obtenido.

Así, Majeski y cols.<sup>172</sup> obtienen un coeficiente de correlación de Pearson de 0,628, Daudén y cols.<sup>179</sup> de 0,692 y Zachariae y cols.<sup>177</sup> de entre 0,230 y 0,640, ya que, en este caso, evalúan cada ítem de la escala por separado.



Los tres estudios previos han basado el análisis de la validez en la premisa de que la gravedad del prurito afecta a la calidad de vida, sin embargo el DLQI puede considerarse el estándar para medir la calidad de vida, pero no el prurito y, consideramos que las correlaciones para determinar la validez de criterio deben también realizarse con el estándar de valoración del prurito que, hasta el momento es la EVA. Nosotros hemos realizado dicha correlación obteniendo un coeficiente de correlación de Pearson de 0,696 ( $p < 0,001$ ).

Además tras la extracción de los dos componentes en el análisis factorial que desde nuestro punto de vista evalúan claramente dos dimensiones diferentes en relación uno, con la gravedad y otra con aspectos afectivos del prurito, se realizó un nuevo estudio de correlación de ambos factores por separado con las escalas que evalúan la intensidad del prurito (EVA) y la calidad de vida (DLQI) obteniéndose los siguientes resultados:

- Correlación factor 1 - EVA-P: Coeficiente de correlación de Pearson de 0,636 ( $p < 0001$ )
- Correlación factor 2 - DLQI: Coeficiente de correlación de Pearson de 0,675 ( $p < 0001$ )

Los valores obtenidos en el estudio de correlación de la EVA-P y la ISS, entre 0,3 y 0,7, indican que ambas son válidas para medir el prurito aun siendo instrumentos diferentes y destacando la ISS como una escala más completa.

Otra característica psicométrica importante que cumplió la ISS en nuestro estudio y que debe tenerse en cuenta para la correcta aplicabilidad de una escala es la **utilidad o viabilidad**. La ISS se ha mostrado útil ya que no ha requerido un tiempo de aplicación excesivo ni unas condiciones ni capacidades específicas para su desarrollo que hayan conllevado su no aceptación por parte de pacientes o investigadores<sup>206</sup>. Dado que más del 80% de los pacientes contestaron el cuestionario sin problema, se puede considerar que la escala ISS es perfectamente viable<sup>179</sup>.

## **7.2. ESTUDIO DEL DOLOR**

### **7.2.1. Prevalencia del dolor en la psoriasis**

Según los datos obtenidos en nuestra población, la prevalencia del dolor cutáneo en la psoriasis es considerable. Un 37,8% de nuestros pacientes presento dolor cutáneo de alguna intensidad.

Estudios previos demuestran una prevalencia similar<sup>11,28,154,156</sup> de entre el 26 y el 55%. Al igual que ocurría en el caso del prurito, cuando se seleccionaron pacientes con una psoriasis más grave, la frecuencia de dolor aumentaba. Esto podría confirmarlo el resultado del estudio de Martin y cols.<sup>151</sup>, que es el que encuentra una mayor prevalencia (55%), y en el cual los criterios de inclusión son más

exigentes y los pacientes seleccionados tienen una psoriasis más grave que en los otros estudios en los que los criterios son más laxos; si bien, este trabajo adolece de un tamaño muestral demasiado pequeño para ser concluyente.

Por otro lado, el trabajo de Sampogna y cols.<sup>93</sup>, incluye a un gran número de pacientes con psoriasis de todo tipo en lo referente a la gravedad y además, solo los pacientes que experimentaban síntomas siempre o frecuentemente fueron considerados como casos. Esto podría explicar la menor prevalencia del dolor hallada por estos autores (26%).

El resto de autores confirman prevalencias del 32%, 41%, 42,6% y 43,6%, más similares a la hallada en nuestro estudio. En el anexo IX puede verse una tabla con los distintos valores de prevalencia del dolor cutáneo encontrados en la literatura en comparación con el hallado en nuestro trabajo.

Estudios desarrollados para la valoración del prurito también refieren sensación de dolor acompañando al picor, entre un cuarto y la mitad de la población que estudian, sin embargo, no especifican que se trate de dolor cutáneo<sup>91,207</sup>

### **7.2.2. Características del dolor cutáneo en la psoriasis**

Para valorar las características del dolor en la psoriasis hemos utilizado la EVA-D en el caso de la intensidad y la BPI, que además de la intensidad valora la afectación de ciertas funciones vitales por el dolor. Por lo tanto, no se han valorado la extensión, localización anatómica ni la temporalidad del dolor.

Para la valoración de las cualidades del dolor se ha utilizado la escala DN4 que permite, ante la presencia de cierto número de términos descriptivos clasificar el dolor como sugestivo de ser neuropático o nociceptivo.

El dolor cutáneo es un síntoma en el que muy raramente reparamos en nuestros pacientes con psoriasis y desde nuestra experiencia, los pacientes no lo refieren a no ser que el dermatólogo pregunte específicamente por él. Sin embargo, la propia fisiopatogenia de la enfermedad justifica unas prevalencias nada desdeñables pues, las terminaciones nerviosas epidérmicas del dolor se activan por estímulos mecánicos producidos por el daño tisular además de por los mediadores inflamatorios y las citocinas. La respuesta inflamatoria crónica que se produce en las lesiones de psoriasis puede producir una sensibilización del sistema nervioso central y el periférico que aumentaría la experiencia dolorosa de nuestros pacientes<sup>154,156</sup>. Un estudio<sup>156</sup> en el que se evalúa el umbral de percepción del dolor cutáneo en pacientes con psoriasis demuestra que este decrece progresivamente desde la piel sana, a la afecta, apoyando esta hipótesis.

### 7.2.2.1. Intensidad

La intensidad media de dolor de nuestra población fue moderada, con una puntuación media según la EVA-D de  $5,7 \pm 2,6$ . Categorizando en leve, moderado y grave los porcentajes respectivos fueron de 40%, 37,8% y 22,2%.

Estudios previos confirman que el dolor cutáneo en la psoriasis es moderado, con intensidades medias de 4,4<sup>154</sup>, 5,5<sup>151</sup> y 7,1<sup>156</sup>. En el anexo IX puede verse una tabla con los distintos valores de intensidad del dolor cutáneo encontrados en la literatura en comparación con el hallado en nuestro trabajo.

Korman y cols.<sup>106</sup> estudian la intensidad del dolor solo de forma cualitativa y concluyen que el 59% de pacientes con dolor lo refieren como leve y el 31% restante como moderado-grave. Al no valorar cuantitativamente el dolor y utilizar una variable dicotómica, es difícil valorar las correspondencias con las categorías utilizadas en nuestro trabajo que son las habitualmente usadas. Probablemente el hecho de que existan solo dos categorías y que una de ellas incluya la cualidad de severa, pueda hacer a los pacientes decidirse por la levedad.

### 7.2.2.2. Cualidades del dolor cutáneo en la psoriasis

Como se ha mencionado previamente la escala multidimensional utilizada en el presente trabajo para la valoración del dolor no incluye el estudio de sus cualidades y por lo tanto, éstas no han sido valoradas como tales.

Otros autores<sup>154,156</sup> han usado otras escalas como la *Pain Qualities Assessment Scale* que aporta información al respecto. Las cualidades más frecuentemente nombradas por sus pacientes son:

Afectivas: desagradable (94 -100%)

Espaciales: superficial (90 - 99%)

Sensoriales: sensible (77 - 96%), pruriginoso (95 - 96%), ardiente (73 - 93%), hormigueo (29 - 79%).

Cabe destacar el hecho de que la mayor parte de los pacientes localiza el dolor de forma superficial y utiliza términos como hormigueo, ardor y prurito para su descripción, que son términos frecuentemente empleados para describir el dolor neuropático. Esta escala no permite diferenciar entre un dolor neuropático y uno nociceptivo, sin embargo, puede aportar datos sugestivos como los anteriormente expuestos.

Con la ayuda de la escala DN4, nosotros pudimos clasificar el dolor de nuestros pacientes en un 80%

de los casos como sugestivo de ser neuropático. Para ello se tuvo en cuenta la presencia de varios términos descriptivos utilizados en el dolor neuropático que son: ardor, frío doloroso, sensación de descarga eléctrica, hormigueo, pinchazo tipo alfiler, picazón y adormecimiento. La mayor parte de los pacientes refería 3 o más de estos descriptivos.

Por otro lado, señalar que a pesar de que está claro que el dolor y el prurito son dos sensaciones diferentes, comparten mecanismos patogénicos y a veces coexisten y es lógico que en ocasiones sea difícil diferenciarlos con claridad.

### **7.2.2.3. Afectación de otros ámbitos por el dolor cutáneo**

La BPI-F nos ha aportado datos interesantes en cuanto a la afectación de la funcionalidad en los pacientes psoriásicos que presentaban dolor en nuestro estudio. Prácticamente las tres cuartas partes (73,3%) de los pacientes refería una afectación moderada o grave de sus funciones. La función más afectada a causa del dolor cutáneo en nuestra muestra fue el estado de ánimo, seguido del sueño y la capacidad para disfrutar de la vida con unas medias de 5,96, 5,25 y 5,25 respectivamente en una escala que va del 0 al 10. La menos afectada fue la capacidad de caminar, lo que es lógico puesto que hemos valorado el dolor de la piel y no el articular.

Estudios previos que utilizan esta misma escala muestran similares resultados. Ljosaa y cols.<sup>154</sup> encuentran que una proporción elevada de los pacientes psoriásicos con dolor cutáneo refieren que esta sintomatología interfiere con el sueño, la capacidad para disfrutar de la vida y el estado de ánimo, con unas medias de 5, 4,9 y 4,8 respectivamente. La función que menos se afectó, como en nuestro caso, fue la capacidad para caminar.

Pariser y cols.<sup>11</sup> estudian diferentes áreas de impacto en pacientes con psoriasis que presentan sintomatología de todo tipo y concluyen que las áreas más afectadas son la emocional (estado de ánimo) y la social (actividades de tiempo libre y las relaciones con otras personas) con porcentajes de 98 y 95 respectivamente, sin embargo no especifican con qué tipo de sintomatología es más acusada la afectación de estas funciones. Sí concluyen, que más de la mitad de los pacientes con dolor cutáneo consideran severamente afectadas estas funciones.

### **7.2.2.4. Relación del dolor con otras variables**

Al contrario que en el caso del prurito, no hemos encontrado diferencias entre la presencia y ausencia de dolor y el sexo, como tampoco con el nivel de estudios. Sin embargo en el caso de la edad, los pacientes que presentan dolor son significativamente más jóvenes que los que no lo presentan, como ocurría con el prurito de mayor intensidad.

Puesto que hay pocos estudios en la literatura que estudien esta sintomatología en la psoriasis sacar conclusiones es una tarea difícil. Hay estudios<sup>154</sup> que no encuentran diferencias en la frecuencia del dolor en relación con las variables sociodemográficas (edad y sexo) y otros que sí las encuentran.

Sampogna y cols.<sup>93</sup> en su estudio de prevalencia de síntomas en psoriasis concluyen que todos los síntomas investigados, entre los que se encuentra el dolor, son más prevalentes en mujeres que en varones, en el grupo de pacientes mayores de 60 años frente al resto de grupos y en pacientes con menor nivel educativo.

La investigación reciente<sup>208</sup> sugiere que el umbral para el dolor es menor en las mujeres, al igual que la tolerancia al mismo y que esto podría ser causado por diferencias biológicas y psicológicas entre los sexos, como la ansiedad, depresión, escasez de recursos para enfrentarse a la enfermedad, etc.

Estas diferencias entre nuestro estudio y algunos previos en cuanto al sexo, podrían explicarse por el diferente tamaño muestral que conforman cada estudio, que es de 45 pacientes con dolor en el nuestro y de 59 en el trabajo de Ljosaa, frente a 244 en el de Sampogna.

Tampoco hemos encontrado diferencias en relación con otras variables estudiadas como la localización de las placas, el tiempo de evolución de la enfermedad o los tratamientos utilizados.

Solo un estudio evalúa el tiempo de evolución y las comorbilidades en relación con la sintomatología y en el caso del primero no encuentran diferencias significativas entre los pacientes con o sin dolor. En lo referente a las comorbilidades, los pacientes con un dolor leve asociaban mayor frecuencia de ansiedad, depresión y obesidad acompañantes, mientras que aquellos con dolor moderado-grave padecían más frecuentemente dislipemia, hipertensión arterial o diabetes mellitus. Es posible que unas comorbilidades del espectro psicológico se asocien más con el dolor leve y las puramente fisiológicas lo hagan con el dolor moderado-grave, sin embargo, no tenemos datos suficientes para explicar esta compleja relación<sup>106</sup>.

### **7.2.3. Relación del dolor con los criterios de gravedad de la psoriasis**

#### **7.2.3.1. PASI, BSA y PGA**

Los pacientes psoriásicos de nuestro estudio que presentaban dolor en la piel no presentaban un PASI mayor que aquellos que no tenían dolor. Tampoco el área afectada por la psoriasis o BSA ni el grado de la placa o PGA fueron significativamente diferentes en función de la presencia o ausencia de dolor. La intensidad del dolor tampoco se correlacionó con estos índices de gravedad.

A pesar de la escasez de literatura al respecto, otros estudios difieren del nuestro en este aspecto.

Patrino y cols.<sup>156</sup> encuentran que sus pacientes con una puntuación en la escala numérica para el dolor cutáneo considerada como severa, presentaban un PASI más elevado que los pacientes sin dolor. Además al estudiar el umbral del dolor en las placas situadas en el cuero cabelludo y las palmas, éste disminuía cuando el grado de la placa o PGA era mayor de 3, incrementando la gravedad del dolor. En las placas de la región lumbosacra no encontraron estas diferencias, alegando una menos rica inervación con nociceptores de esta última área.

Ljosaa y cols.<sup>154</sup> también encuentran unas medias de PASI más elevadas en pacientes con dolor cutáneo, de  $7,1 \pm 5,8$  frente a  $2,7 \pm 2,4$  con una  $p < 0,01$ . Al preguntar a los pacientes del grupo de dolor, un porcentaje elevado de ellos refería encontrarse en una exacerbación de su psoriasis y lo contrario ocurría en el grupo de no dolor, en el cual, la mayoría de pacientes reportaba que su condición había mejorado. Esto podría implicar, al igual que sucedía con el prurito, que la sintomatología dolorosa aumenta en las exacerbaciones y disminuye con la mejoría del brote, actuando como un posible factor de confusión entre el dolor y el PASI.

Estos mismos autores, en un trabajo posterior demuestran una asociación entre la mejoría de la psoriasis medida por PASI y la de la intensidad del dolor, sin embargo, afirman que este cambio en el PASI solo puede explicar el 9% de la varianza en la intensidad del dolor cutáneo, indicando que la intensidad del dolor no puede explicarse exclusivamente por el eritema, la descamación, la induración y la superficie afecta por la psoriasis que conforman el PASI. Otros factores individuales como la localización de las lesiones, factores ambientales, genéticos o neuropsicológicos podrían explicar mejor el cambio en la experiencia dolorosa<sup>157</sup>.

Sampogna y cols.<sup>93</sup> también refieren que el porcentaje de pacientes con sintomatología dolorosa frecuente o constante, aumenta conforme lo hace la gravedad de la enfermedad medida mediante PASI. Estos mismos autores apuntan que a pesar de estos datos, la sintomatología tiene una elevada prevalencia incluso en pacientes con PASI inferior a 5 y consideran una limitación muy importante de esta escala de valoración de la gravedad de la psoriasis que no tenga en cuenta los síntomas de los pacientes.

El hecho de que los pacientes de nuestro estudio debieran cumplir unos criterios de gravedad, entre los que se encuentra un PASI  $> 10$ , para entrar en el estudio, podría ser responsable de que el PASI de nuestros pacientes en general fuera demasiado elevado como para diferenciar la presencia de dolor entre los pacientes con enfermedad más o menos severa medido mediante el PASI. De hecho, como se ha expuesto en el apartado de resultados, el PASI medio de nuestra muestra fue prácticamente 10 mientras que en el estudio de Ljosaa y cols. fue de 5,5. En el trabajo de Sampogna y cols. el 70% de

los pacientes tenía un PASI < 10.

Solo un artículo en la literatura valora la relación entre la sintomatología y el área afecta por la psoriasis o BSA y encuentran que los pacientes con dolor tiene un BSA significativamente mayor que los que no lo padecen, al igual que ocurría con el prurito y la descamación<sup>106</sup>. Estos autores encuentran en el análisis de regresión logística, una relación estadísticamente significativa entre la presencia de dolor moderado o grave y la gravedad de la enfermedad en su conjunto con una OR de 7,4, sin embargo, la forma de catalogar a los pacientes como afectados de sintomatología o de psoriasis leve, moderada o severa era, simplemente por opinión subjetiva del médico y no se indica si esta clasificación se realizaba en el momento de la exploración o en base a diagnósticos previos o el uso de terapia sistémica previa. Los propios autores afirman que es cierto que hay una asociación entre la gravedad general de la enfermedad y la de los síntomas, pero que esta correlación no es perfecta.

#### **7.2.3.2. Dolor y calidad de vida: DLQI**

Al contrario de lo que hemos encontrado con los anteriores criterios de gravedad que podríamos considerar como “más objetivos” en el sentido de que es el médico quien los evalúa siguiendo una dinámica ampliamente establecida, los valores de DLQI que hemos encontrado en pacientes psoriásicos con dolor cutáneo son significativamente más elevados que los de aquellos que no tienen dolor y además, sus valores aumentan conforme lo hace la intensidad de dolor registrada. Esto implica que la presencia de dolor en las placas de psoriasis, al igual que sucede con el prurito, se asocia con un empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes.

Los estudios que encontramos en la literatura apoyan esta observación.

Ljosaa y cols.<sup>158</sup> también encuentran una asociación significativa entre la presencia de dolor cutáneo y la afectación de la calidad de vida medida por el DLQI; además, esta asociación se mantenía tras controlar por las características demográficas y el PASI, apoyando que el dolor cutáneo se asocia de forma independiente con el deterioro de la calidad de vida. Estos autores también demuestran que el dolor cutáneo se asocia con las alteraciones del sueño y del ámbito emocional y sugieren que las alteraciones del sueño pueden actuar como un mediador parcial entre el dolor y la calidad de vida. Con todo esto pueden afirmar que el dolor cutáneo en la psoriasis puede ser un síntoma de gravedad suficiente como para reducir la calidad de vida de los pacientes de manera directa e indirecta a través de su impacto negativo en el sueño.

Pariser y cols.<sup>11</sup> en su estudio multicéntrico no intervencional evalúan la presencia de múltiples síntomas en las placas de psoriasis y describen que un tercio de los pacientes identifica el dolor como

unos de los síntomas más molestos de su enfermedad, por detrás del prurito y la descamación. Estos autores definen 3 grados de afectación de la calidad de vida en orden descendente: 1, 2 y 3 y miden cómo los distintos síntomas afectan a los pacientes. Más de la mitad de los pacientes con dolor cutáneo cuantifican la afectación de su calidad de vida como grado 1, es decir, consideran que el dolor en la piel reduce severamente su calidad de vida y más de un tercio piensa que la reduce de forma moderada.

En esta misma línea, Korman y cols.<sup>106</sup> encuentran una reducción de la calidad de vida medida con el *EuroQol 5 Dimension Health Questionnaire* entre los 224 pacientes psoriásicos con dolor de su estudio y afirman que ésta empeoraba conforme aumentaba la gravedad del dolor. Esta misma tendencia se repite cuando la valoración de la calidad de vida se realiza con el DLQI. Cuando se consideraban los distintos subdominios del DLQI, estas diferencias en su puntuación entre los pacientes con y sin dolor se repetían salvo en el caso del subdominio que valora la afectación del trabajo o estudios en el que sólo hubo diferencias significativas cuando la experiencia dolorosa era moderada o severa.

Sin embargo, al pasar una escala específica de productividad laboral, la *Work Productivity Activity Index (WPAI)* sigue habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin dolor cutáneo en las áreas de disfunción en el puesto de trabajo, disfunción en la actividad laboral y disfunción laboral en general, que solo se mantienen en el caso de horas de trabajo perdidas cuando el dolor fue moderado o grave.

### **7.3. PRURITO Y DOLOR Y ALTERACIONES DE LABORATORIO**

#### **7.3.1. Citocinas**

Las citocinas son un conjunto de proteínas de bajo peso molecular sintetizadas por multitud de células, especialmente las del sistema inmune. Su función es inmunorreguladora siendo fundamentales en la comunicación que establecen las células inmunitarias entre sí y con otras células. Las IL son un tipo importante de citocinas, algunas de las cuales están involucradas en la patogenia de la psoriasis, del prurito y del dolor de cualquier origen, de ahí que nos hayamos planteado su estudio en nuestros pacientes para intentar dilucidar su papel en el prurito y el dolor cutáneo en la psoriasis.

##### **7.3.1.1. Interleucinas y su relación con la sintomatología en la psoriasis**

Tras estudiar los niveles plasmáticos de las distintas IL en nuestros pacientes con psoriasis y compararlos con los controles, hemos observado una disminución de la IL-6 en los primeros, tanto en



los que presentaban prurito activo como en los que no refirieron prurito (solo 3) o no lo presentaban por haber remitido con el tratamiento.

Esta asociación fue inversamente proporcional, ya que la IL-6 disminuía conforme aumentaba gravedad de la enfermedad medida por PASI.

Estos resultados nos sugieren que la IL-6 puede tener un papel en la patogenia de la psoriasis, pero no en el prurito psoriásico.

Por otro lado, sí se observó una correlación negativa y significativa, aunque débil entre los niveles de IL-31 y la intensidad del prurito medida con EVA-P. En el caso de la IL-2 se observó una tendencia similar, pero sin alcanzar la significación estadística.

Al estudiar la intensidad del prurito como una variable cualitativa, la diferencia entre las medias de intensidad entre los grupos leve y grave fue estadísticamente significativa tanto para la IL-31 como para la IL-2, indicando que los niveles de estas IL disminuyen conforme aumenta la intensidad del prurito.

También se encontró una correlación entre los niveles de IL-2 e IL-31 en los pacientes con prurito y psoriasis que no estaba presente en los otros dos grupos.

En el estudio de las citocinas en función de la presencia o ausencia de dolor cutáneo, hemos encontrado de nuevo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de IL-2 e IL-31 con menores niveles en los pacientes con dolor.

Al categorizar el dolor como ausente o leve, moderado y grave según su intensidad medida por EVA-D se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el primer grupo y los otros dos, confirmando como ocurría con el prurito, que los niveles de estas IL disminuían conforme aumentaba la intensidad del dolor.

A pesar de que el planteamiento inicial de nuestro trabajo fue evaluar unas IL en relación con el prurito y otras en relación con el dolor, parece lógico que las alteraciones encontradas en ambos grupos de pacientes sean similares, puesto que las vías patogénicas del dolor y el prurito son muchas veces compartidas<sup>113</sup>.

Tras una exhaustiva revisión de la escasa literatura existente al respecto, nos han sorprendido los resultados. Nuestros hallazgos opuestos a lo esperado son probablemente el reflejo de la complejidad de la patogenia de la psoriasis y sugieren que la fisiopatología del prurito y el dolor en esta enfermedad tienen características diferentes a las de otras enfermedades que cursan con esta sintomatología.

Nakamura y cols.<sup>125</sup> encuentran un aumento de células inmunoreactivas a IL-2 en muestras de biopsia de placas psoriásicas pruriginosas en comparación con las no pruriginosas de un total de 38 pacientes. No encuentran diferencias en otras IL entre las que están la IL-1 $\beta$  y la IL-6 y tampoco realizan su determinación sanguínea.

En lo referente a la IL-31, además de su relación ya descrita con el prurito urémico<sup>123</sup>, estudios recientes apoyan su asociación con el prurito de la dermatitis atópica<sup>124</sup>, incluso el beneficio que para estos pacientes supone un fármaco en desarrollo que bloquea el receptor de esta IL<sup>209</sup>. Sin embargo, solo un estudio mide sus niveles sanguíneos junto con los de la IL-17, en 30 pacientes psoriásicos de los cuales casi el 90% presentaba prurito y 10 controles y no encuentra diferencias entre ambos. Es cierto que tanto la psoriasis como la dermatitis atópica son enfermedades inflamatorias crónicas de la piel mediadas por las células T, pero tanto su patogenia como su clínica, son muy diferentes, incluido un prurito más intenso en la segunda.

Se podría especular que los niveles plasmáticos de citocinas podrían no reflejar la concentración de éstas en la piel y que, el hecho de encontrar menores niveles plasmáticos de ciertas IL en los pacientes con sintomatología, indicaría el papel predominantemente tisular de las IL y su disminución como respuesta a un incremento a nivel local y su consiguiente consumo del plasma. Los estudios que han analizado los niveles plasmáticos de IL y su asociación con el prurito psoriásico no han llegado a ser significativos como lo han sido los que analizan sus concentraciones tisulares. Si bien es cierto que, tanto unos como otros adolecen de un tamaño muestral demasiado pequeño como para obtener resultados concluyentes; sí nos sirven para la propuesta de nuevos trabajos, como ha sido nuestro caso.

Otra posible explicación sería que las citocinas no estuvieran directamente relacionadas con la patogenia del prurito ni el dolor cutáneos a pesar de su papel cada vez más establecido en el desarrollo de las placas de psoriasis.

### **7.3.2. Inmunoglobulina E**

La IgE es un tipo de anticuerpo implicado en procesos alérgicos (hipersensibilidad tipo I) y en la respuesta inmune contra diversos agentes patógenos, especialmente los parásitos. Sus niveles suelen estar elevados en pacientes alérgicos, pero también en personas con otras patologías como infecciones por parásitos, inmunodeficiencias, enfermedades reumatológicas y patología tumoral. También puede haber niveles elevados en personas sanas.

Dada su implicación en procesos alérgicos y en la dermatitis atópica que se manifiestan con prurito y

la descripción de trabajos previos que demuestran su elevación en pacientes psoriásicos, nos planteamos su posible papel en la patogenia del prurito en la psoriasis.

Casi un 38% de nuestros pacientes presentó una elevación de la IgE con unos niveles medios de  $188 \pm 437$  UI/mL en sangre, aunque estos niveles no se correlacionaron con la intensidad del prurito. Sin embargo, el porcentaje con niveles altos de esta inmunoglobulina es elevado si lo comparamos con estudios en población no psoriásica.

Varios trabajos han demostrado una elevación de los niveles de IgE en pacientes con psoriasis en relación con los controles. Lajevardi y cols.<sup>210</sup> encuentran que 22,4% de sus pacientes con psoriasis frente al 17,2% de los controles tenía concentraciones sanguíneas elevadas de IgE, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Yan y cols.<sup>131</sup> afirman que en un 39% de sus pacientes con psoriasis se detectan concentraciones elevadas de Ig E con una media de  $421,60 \pm 23,80$  ng/mL frente a  $95,27 \pm 4,24$  ng/mL en los controles. Ding y cols.<sup>132</sup> refieren que solo un 15,6% de los controles de su estudio tienen niveles elevados de Ig E frente al 46% de los pacientes con psoriasis vulgar y el 72,6% de aquellos con psoriasis pustuloso generalizado. Ovcina-Kurtovic y cols.<sup>211</sup> encuentran resultados similares a los estudios previos y al nuestro (42% en pacientes frente al 10% en controles).

Puesto que varios autores han demostrado la elevación de la IgE en la psoriasis, es posible que esta molécula juegue un papel en la patogenia de la misma y quizás en la del prurito psoriásico, sin embargo su mecanismo de actuación es desconocido y no se sabe si es la IL17-A implicada en las vías patogénicas de la enfermedad la que induce su producción y liberación<sup>132</sup> o si éstas son consecuencia de una activación de la respuesta inmune Th2 como mecanismo contraregulador de la respuesta Th1 típica de la psoriasis<sup>136</sup>.





## LIMITACIONES DEL ESTUDIO



## 8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Es importante reconocer las limitaciones del presente trabajo, empezando por las inherentes al carácter observacional y transversal de su diseño. Este tipo de estudios no permite establecer relaciones causa-efecto con las asociaciones encontradas, ni discriminar los factores asociados a casos prevalentes o incidentes.

El estudio se ha realizado en un ámbito hospitalario, con una selección de pacientes con psoriasis moderada-grave. La inclusión consecutiva reduce el riesgo de selección pero no lo elimina, puesto que los pacientes con psoriasis más severa demandan asistencia médica con más frecuencia y por lo tanto tienen más probabilidades de ser incluidos en el estudio. Además, nuestros resultados pueden no ser extrapolables a otras poblaciones en las que las condiciones de los individuos y su manejo clínico sean diferentes.

El hecho de que la gran mayoría de los pacientes haya presentado prurito ha imposibilitado la realización de un estudio comparativo con un grupo de individuos psoriásicos sin prurito. Posiblemente la inclusión de pacientes con psoriasis leve hubiera permitido obtener resultados más concluyentes en lo relativo a los criterios de gravedad o las determinaciones de laboratorio.

Puesto que el tamaño muestral se calculó para estudiar la prevalencia de la sintomatología, dolor y prurito, el estudio no tiene suficiente poder estadístico para sacar conclusiones firmes en otros aspectos.

En cuanto al estudio de la escala ISS y puesto que no se utilizó de nuevo en los pacientes días después ni tiempo tras un tratamiento, no hemos podido valorar ni la fiabilidad test-retest ni la sensibilidad al cambio en su estudio del prurito en la psoriasis, que son otras propiedades importantes de las escalas de medición en salud.

A pesar de estas limitaciones cabe mencionar algunas de las fortalezas de nuestro trabajo. Se trata de un trabajo observacional sin los estrictos criterios de selección de los ensayos clínicos, lo que unido a la inclusión consecutiva asegura una muestra representativa de la población con psoriasis moderada-grave con el reclutamiento de una muestra considerablemente grande teniendo en cuenta los criterios de inclusión. El reclutamiento de pacientes y la recogida de información se llevaron a cabo en todos los casos por dermatólogos experimentados. Las escalas empleadas para el presente trabajo han sido traducidas a nuestra lengua y posteriormente validadas, y para asegurar su correcta utilización hemos contactado con los autores de dichas escalas. El estudio aporta información relevante en lo que a la sintomatología de la psoriasis se refiere, puesto que hasta hace poco no

considerábamos a la psoriasis como una enfermedad pruriginosa ni dolorosa.







## **CONCLUSIONES**



## 9. CONCLUSIONES

1. El prurito aparece en más del 95% de los pacientes con psoriasis moderada-grave con una intensidad media moderada.
2. La intensidad del prurito en los pacientes afectados de psoriasis moderada-grave no se correlaciona con los criterios clínicos de gravedad; sin embargo guarda una correlación estrecha con la afectación de la calidad de vida.
3. Los pacientes con psoriasis moderada-grave que presentan prurito grave tienen niveles más bajos de IL-2 e IL-31 que aquellos con prurito leve. Se ha visto una correlación negativa entre la intensidad del prurito medida con la escala EVA-P y los valores de IL-2 e IL-31.
4. Los pacientes con psoriasis moderada-grave que refieren prurito presentan niveles elevados de IgE en sangre, sin embargo, éstos no se correlacionan con la intensidad del prurito.
5. El dolor cutáneo aparece en más de un tercio de los pacientes con psoriasis moderada-grave. Su intensidad media es moderada. El 80% de los pacientes que presentan dolor cutáneo lo describen como de características neuropáticas.
6. La presencia e intensidad del dolor cutáneo en los pacientes con psoriasis moderada-grave no se relacionan con los criterios clínicos de gravedad, sin embargo los pacientes con dolor presentan una mayor afectación de la calidad de vida y esta afectación aumenta conforme lo hace la intensidad del dolor.
7. Los pacientes con psoriasis moderada-grave que presentan dolor tienen niveles más bajos de IL-2 e IL-31 que aquellos que no lo presentan y sus niveles disminuyen conforme aumenta la gravedad del dolor.
8. Los pacientes con psoriasis moderada-grave que presentan un prurito más intenso según las escalas EVA-P e ISS, presentan dolor con más frecuencia que aquellos con un prurito más leve.
9. La escala ISS es válida y fiable para la valoración de la gravedad del prurito en pacientes con psoriasis. Su puntuación no se correlaciona con los criterios clínicos de gravedad pero sí con la afectación de la calidad de vida.





## **BIBLIOGRAFÍA**



## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133:377-385. doi:10.1038/jid.2012.339.
2. Huerta C, Rivero E, Rodríguez LAG. Incidence and Risk Factors for Psoriasis in the General Population. *Arch Dermatol*. 2007;143:1559-1565. doi:10.1001/archderm.143.12.1559.
3. Ferrándiz C, Bordas X, García-Patos V, Puig S, Pujol R, Smandía A. Prevalence of psoriasis in Spain (Epiderma Project: phase I). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:20-23.
4. Ferrándiz C, Carrascosa JM, Toro M. Prevalencia de la psoriasis en España en la era de los agentes biológicos. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:504-509. doi:10.1016/j.ad.2013.12.008.
5. Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schäfer I. Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *Br J Dermatol*. 2010;162:633-636. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09593.x.
6. Hägg D, Eriksson M, Sundström A, Schmitt-Egenolf M. The Higher Proportion of Men with Psoriasis Treated with Biologics May Be Explained by More Severe Disease in Men. Bobé P, ed. *PLoS One*. 2013;8:e63619. doi:10.1371/journal.pone.0063619.
7. van de Kerkhof P. C. M. Psoriasis. *Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini R P, Ed Dermatology London Mosby*. 2003:125-149.
8. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol*. 2010;49:1351-1361. doi:10.1111/j.1365-4632.2010.04570.x.
9. Schmidt E, Wetter DA, Ferguson SB, Pittelkow MR. Psoriasis and palmoplantar pustulosis associated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: The Mayo Clinic experience, 1998 to 2010. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:e179-e185. doi:10.1016/j.jaad.2011.05.038.
10. Navarro R, Daudén E. Reacciones psoriasiformes paradójicas durante el tratamiento con terapia anti-factor de necrosis tumoral. Manejo clínico. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:752-761. doi:10.1016/j.ad.2013.05.007.
11. Pariser D, Schenkel B, Carter C, Farahi K, Brown TM, Ellis CN. A multicenter, non-interventional study to evaluate patient-reported experiences of living with psoriasis. *J Dermatolog Treat*.

- 2016;27:954-6634. doi:10.3109/09546634.2015.1044492.
12. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:401-407.
  13. Daudén E, Conejo J, García-Calvo C. Percepción del médico y paciente de la gravedad de la psoriasis, su impacto en la calidad de vida y satisfacción con la atención y el tratamiento recibido. Estudio observacional en España. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102:270-276. doi:10.1016/j.ad.2010.04.018.
  14. Spandonaro F, Altomare G, Berardesca E, et al. Health-related quality of life in psoriasis: an analysis of Psocare project patients. *G Ital Dermatol Venereol*. 2011;146:169-177.
  15. Reich A, Welz-Kubia K, Rams Ł. Apprehension of the disease by patients suffering from psoriasis. *Adv Dermatology Allergol*. 2014;5:289-293. doi:10.5114/pdia.2014.44010.
  16. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386:983-994. doi:10.1016/S0140-6736(14)61909-7.
  17. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361:496-509. doi:10.1056/NEJMra0804595.
  18. Boehncke W-H. Etiology and Pathogenesis of Psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:665-675. doi:10.1016/j.rdc.2015.07.013.
  19. Chiricozzi A. Pathogenic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:9-20. doi:10.1016/S0001-7310(14)70014-6.
  20. Narbutt J, Olejniczak I, Sobolewska-Sztychny D, et al. Narrow band ultraviolet B irradiations cause alteration in interleukin-31 serum level in psoriatic patients. *Arch Dermatol Res*. 2013;305:191-195. doi:10.1007/s00403-012-1293-6.
  21. Balato A, Lembo S, Mattii M, et al. IL-33 is secreted by psoriatic keratinocytes and induces pro-inflammatory cytokines via keratinocyte and mast cell activation. *Exp Dermatol*. 2012;21:892-894. doi:10.1111/exd.12027.
  22. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, et al. Genetic Analysis of PSORS1 Distinguishes Guttate Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis. *J Invest Dermatol*. 2003;120:627-632. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12094.x.
  23. Allen MH, Ameen H, Veal C, et al. The Major Psoriasis Susceptibility Locus PSORS1 Is not a Risk Factor for Late-Onset Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2005;124:103-106. doi:10.1111/j.0022-



202X.2004.23511.x.

24. Rahman P, Inman RD, Maksymowych WP, Reeve JP, Peddle L, Gladman DD. Association of Interleukin 23 Receptor Variants with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 2008;36:137-140. doi:10.3899/jrheum.080458.
25. Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, et al. Molecular Dissection of Psoriasis: Integrating Genetics and Biology. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1213-1226. doi:10.1038/jid.2009.319.
26. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826-850. doi:10.1016/j.jaad.2008.02.039.
27. Reich K. Approach to managing patients with nail psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2009;23:15-21. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03364.x.
28. Korman NJ, Zhao Y, Pike J, Roberts J. Relationship between psoriasis severity, clinical symptoms, quality of life and work productivity among patients in the USA. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41:514-521. doi:10.1111/ced.12841.
29. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. Psoriasis Severity and the Prevalence of Major Medical Comorbidity. *JAMA Dermatology.* 2013;149:1173. doi:10.1001/jamadermatol.2013.5015.
30. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol.* 2010;163:586-592. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09941.x.
31. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370:263-271. doi:10.1016/S0140-6736(07)61128-3.
32. Oliveira M de FSP de, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015;90:9-20. doi:10.1590/abd1806-4841.20153038.
33. Uczniak S, Gerlicz ZA, Kozłowska M, Kaszuba A. Presence of selected metabolic syndrome components in patients with psoriasis vulgaris. *Adv Dermatology Allergol.* 2016;2:114-119. doi:10.5114/ada.2016.59153.
34. Gupta MA, Simpson FC, Gupta AK. Psoriasis and sleep disorders: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2016;29:63-75. doi:10.1016/j.smr.2015.09.003.
35. Crincoli V, Di Comite M, Di Bisceglie MB, Fatone L, Favia G. Temporomandibular Disorders in Psoriasis Patients with and without Psoriatic Arthritis: An Observational Study. *Int J Med Sci.* 2015;12:341-348. doi:10.7150/ijms.11288.

36. Cabete J, Torres T, Vilarinho T, Ferreira A, Selores M. Erectile dysfunction in psoriasis patients. *Eur J Dermatol*. 24:482-486. doi:10.1684/ejd.2014.2388.
37. Molina-Leyva A, Jiménez-Moleón JJ, Naranjo-Sintes R, Ruiz-Carrascosa JC. Sexual dysfunction in psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29:649-655. doi:10.1111/jdv.12845.
38. López-Ferrer A, Torrente-Segarra V, Puig L. Artritis psoriásica: lo que el dermatólogo debe saber (Parte 1). *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:578-584. doi:10.1016/j.ad.2010.01.015.
39. García-Diez A, Foraster CF, Sebastián FV, Tudela LL, Llach XB, Fernández GS. What characterizes the severity of psoriasis? Results from an epidemiological study of over 3,300 patients in the Iberian region. *Dermatology*. 2008;216:137-151. doi:10.1159/000111511.
40. Boehncke W-H, Boehncke S, Schön MP. Managing comorbid disease in patients with psoriasis. *BMJ*. 2010;340:b5666.
41. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;365:1415-1428. doi:10.1016/S0140-6736(05)66378-7.
42. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Nondiabetic European Men and Women. *Arch Intern Med*. 2004;164:1066. doi:10.1001/archinte.164.10.1066.
43. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
44. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and Age-related Prevalence of Psoriasis: Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:147-151. doi:10.2340/00015555-0770.
45. Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, Gelfand JM, Choi HK. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol*. 2011;147:419-424. doi:10.1001/archdermatol.2010.370.
46. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriasis: A Population-Based Study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2012;132:556-

562. doi:10.1038/jid.2011.365.
47. Vanaclocha F, Belinchón I, Sánchez-Carazo JL, et al. Cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases in patients with moderate to severe psoriasis under systemic treatment. PSO-RISK, descriptive study. *Eur J Dermatol.* 2014;24:662-669. doi:10.1684/ejd.2014.2440.
  48. Koebnick C, Black MH, Smith N, et al. The association of psoriasis and elevated blood lipids in overweight and obese children. *J Pediatr.* 2011;159:577-583. doi:10.1016/j.jpeds.2011.03.006.
  49. Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, et al. Attributable Risk Estimate of Severe Psoriasis on Major Cardiovascular Events. *Am J Med.* 2011;124:775.e1-775.e6. doi:10.1016/j.amjmed.2011.03.028.
  50. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000062. doi:10.1161/JAHA.113.000062.
  51. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Association of Psoriasis With Coronary Artery, Cerebrovascular, and Peripheral Vascular Diseases and Mortality. *Arch Dermatol.* 2009;145:700-703. doi:10.1001/archdermatol.2009.94.
  52. Boehncke W, Boehncke S. More than skin-deep: the many dimensions of the psoriatic disease. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13968. doi:10.4414/sm.w.2014.13968.
  53. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28:700-711. doi:10.1111/jdv.12257.
  54. No DJ, Amin M, Egeberg A, Wu JJ. The role of biologic therapy for psoriasis in cardiovascular risk reduction. *Cutis.* 2017;99:78-79.
  55. Wu JJ, Guérin A, Sundaram M, Dea K, Cloutier M, Mulani P. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors versus methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:81-90. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.042.
  56. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care. *Circulation.* 2008;117:743-753.
  57. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Española Cardiol.* 2007;60:476-485. doi:10.1016/S0300-8932:75064-9.

58. Naldi L, Svensson A, Diepgen T, et al. Randomized Clinical Trials for Psoriasis 1977–2000: The EDEN Survey. *J Invest Dermatol*. 2003;120:738-741. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12145.x.
59. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24:10-16. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03562.x.
60. Comitee for medicinal products for human use. Guidelines on clinical investigation of medicinal products for the treatment of psoriatic arthritis. *Eur Med Agency, Emea*. 2005:1-10.
61. Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:290-298. doi:10.1016/j.jaad.2016.10.017.
62. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*. 1978;157:238-244.
63. Daudén E, Puig L, Ferrándiz C, Sánchez-Carazo JL, Hernanz-Hermosa JM, Spanish Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2016;30:1-18. doi:10.1111/jdv.13542.
64. Finlay AY. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. *Br J Dermatol*. 2005;152:861-867. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06502.x.
65. Schmitt J, Wozel G. The Psoriasis Area and Severity Index Is the Adequate Criterion to Define Severity in Chronic Plaque-Type Psoriasis. *Dermatology*. 2005;210:194-199. doi:10.1159/000083509.
66. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:563-569. doi:10.1016/j.jaad.2004.04.012.
67. Paul C, Gourraud PA, Bronsard V, et al. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: Systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24:2-9. doi:10.1111/j.1468-3083.2009.03561.x.
68. Pathirana D, Ormerod A, Saiag P, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2009;23:1-70. doi:10.1111/j.1468-

3083.2009.03389.x.

69. Feldman SR. A quantitative definition of severe psoriasis for use in clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2004;15:27-29. doi:10.1080/09541440042000269.
70. Langley RGB, Feldman SR, Nyirady J, van de Kerkhof P, Papavassilis C. The 5-point Investigator's Global Assessment (IGA) Scale: A modified tool for evaluating plaque psoriasis severity in clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2015;26:23-31. doi:10.3109/09546634.2013.865009.
71. Puig L, Bordas X, Carrascosa JM, et al. [Consensus document on the evaluation and treatment of moderate-to-severe psoriasis. Spanish psoriasis group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology]. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100:277-286.
72. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19:210-216.
73. Basra MKA, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol.* 2008;159:997-1035. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08832.x.
74. Ali FM, Cueva AC, Vyas J, et al. A systematic review of the use of quality-of-life instruments in randomized controlled trials for psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016;176:577-593. doi:10.1111/bjd.14788.
75. Basra MKA, Fenech R, Gatt RM, Salek MS, Finlay AY. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol.* 2008;159:997-1035. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08832.x.
76. Kimball AB, Luger T, Gottlieb A, et al. Impact of ixekizumab on psoriasis itch severity and other psoriasis symptoms: Results from 3 phase III psoriasis clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:1156-1161. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.034.
77. de Tiedra AG, Mercadal J, Badía X, Mascaró JM, Lozano R. A method to select an instrument for measurement of HR-QOL for cross-cultural adaptation applied to dermatology. *Pharmacoeconomics.* 1998;14:405-422.
78. Badia X, Mascaró JM, Lozano R. Measuring health-related quality of life in patients with mild to moderate eczema and psoriasis: clinical validity, reliability and sensitivity to change of the DLQI. The Cavide Research Group. *Br J Dermatol.* 1999;141:698-702. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.03112.x.

79. Lewis-Jones MS, Finlay AY. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol*. 1995;132:942-949.
80. Hongbo Y, Thomas CL, Harrison MA, Sam Salek M, Finlay AY. Translating the Science of Quality of Life into Practice: What Do Dermatology Life Quality Index Scores Mean? *J Invest Dermatol*. 2005;125:659-664. doi:10.1111/j.0022-202X.2005.23621.x.
81. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol*. 2005;152:861-867. doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06502.x.
82. Callen JP, Krueger GG, Lebwohl M, et al. AAD consensus statement on psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:897-899. doi:10.1067/S0190.
83. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2016;375:345-356. doi:10.1056/NEJMoa1512711.
84. Kini SP, DeLong LK, Veledar E, McKenzie-Brown AM, Schaufele M, Chen SC. The Impact of Pruritus on Quality of Life. *Arch Dermatol*. 2011;147:1153. doi:10.1001/archdermatol.2011.178.
85. Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, et al. Pruritus in psoriasis. A prospective study of some psychiatric and dermatologic correlates. *Arch Dermatol*. 1988;124:1052-1057.
86. Newbold PCH. Pruritus in psoriasis. *Psoriasis Proc Second Int Symp (Farber EM, Cox AJ, eds) New York New York Med Books*. 1977:334-336.
87. Reich A, Mędrek K, Szepietowski J. Interplay of Itch and Psyche in Psoriasis: An Update. *Acta Derm Venereol*. 2016;96:55-57. doi:10.2340/00015555-2374.
88. Yosipovitch G, Goon A, Wee J, Chan YH, Goh CL. The prevalence and clinical characteristics of pruritus among patients with extensive psoriasis. *Br J Dermatol*. 2000;143:969-973.
89. Prignano F, Ricceri F, Pescitelli L, Lotti T. Itch in psoriasis: epidemiology, clinical aspects and treatment options. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2009;2:9-13.
90. Zamirska A, Reich A, Berny-Moreno J, Salomon J, Szepietowski JC. Vulvar pruritus and burning sensation in women with psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2008;88:132-135. doi:10.2340/00015555-0372.
91. Amatya B, Wennersten G, Nordlind K. Patients' perspective of pruritus in chronic plaque psoriasis: a questionnaire-based study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2008;22:822-826. doi:10.1111/j.1468-3083.2008.02591.x.

92. Reich A, Szepietowski JC, Wiśnicka B, Pacan P. Does Stress Influence Itching in Psoriatic Patients? *Dermatology Psychosom / Dermatologie und Psychosom*. 2003;4:151-155. doi:10.1159/000073992.
93. Sampogna F, Gisondi P, Melchi CF, Amerio P, Girolomoni G, Abeni D. Prevalence of symptoms experienced by patients with different clinical types of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2004;151:594-599. doi:10.1111/j.1365-2133.2004.06093.x.
94. Szepietowski JC, Reich A, Wiśnicka B. Itching in patients suffering from psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2002;10:221-226.
95. Verhoeven EWM, Kraaimaat FW, de Jong EMGJ, Schalkwijk J, van de Kerkhof PCM, Evers AWM. Effect of Daily Stressors on Psoriasis: A Prospective Study. *J Invest Dermatol*. 2009;129:2075-2077. doi:10.1038/jid.2008.460.
96. Chang S-E, Han S-S, Jung H-J, Choi J-H. Neuropeptides and their receptors in psoriatic skin in relation to pruritus. *Br J Dermatol*. 2007;156:1272-1277. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.07935.x.
97. Kou K, Nakamura F, Aihara M, et al. Decreased Expression of Semaphorin-3A, a Neurite-Collapsing Factor, is Associated With Itch in Psoriatic Skin. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:521-528. doi:10.2340/00015555-1350.
98. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:871-881.e30. doi:10.1016/j.jaad.2013.12.018.
99. van de Kerkhof PCM, Reich K, Kavanaugh A, et al. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:2002-2010. doi:10.1111/jdv.13150.
100. Bundy C, Borthwick M, McAteer H, et al. Psoriasis: snapshots of the unspoken: using novel methods to explore patients' personal models of psoriasis and the impact on well-being. *Br J Dermatol*. 2014;171:825-831. doi:10.1111/bjd.13101.
101. Reich A, Hrehorow E, Szepietowski JC. Pruritus is an important factor negatively influencing the well-being of psoriatic patients. *Acta Derm Venereol*. 2010;90:257-263. doi:10.2340/00015555-0851.

102. Janowski K, Steuden S, Bogaczewicz J. Clinical and psychological characteristics of patients with psoriasis reporting various frequencies of pruritus. *Int J Dermatol.* 2014;53:820-829. doi:10.1111/ijd.12074.
103. Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ, Ellis CN. Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosom Med.* 56:36-40.
104. D'Erme AM, Zanieri F, Campolmi E, et al. Therapeutic implications of adding the psychotropic drug escitalopram in the treatment of patients suffering from moderate-severe psoriasis and psychiatric comorbidity: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28:246-249. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04690.x.
105. Zhu B, Edson-Heredia E, Guo J, Maeda-Chubachi T, Shen W, Kimball AB. Itching is a significant problem and a mediator between disease severity and quality of life for patients with psoriasis: results from a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014;171:1215-1219. doi:10.1111/bjd.13065.
106. Korman NJ, Zhao Y, Pike J, Roberts J, Sullivan E. Increased severity of itching, pain, and scaling in psoriasis patients is associated with increased disease severity, reduced quality of life, and reduced work productivity. *Dermatol Online J.* 2015;21.
107. Farber EM, Lanigan SW, Boer J. The role of cutaneous sensory nerves in the maintenance of psoriasis. *Int J Dermatol.* 29:418-420.
108. Gilbert E, Ward NL. Efficacy of botulinum neurotoxin type A for treating recalcitrant plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2014;13:1407-1408.
109. Wiśnicka B, Szepietowski JC, Reich A, Orda A. Histamine, Substance P and Calcitonin Gene-Related Peptide Plasma Concentration and Pruritus in Patients Suffering from Psoriasis. *Dermatology Psychosom.* 2004;5:73-78. doi:10.1159/000079211.
110. Dawn A, Yosipovitch G. Treating itch in psoriasis. *Dermatology Nurs.* 2006;18:227-233.
111. Nakamura M, Toyoda M, Morohashi M. Pruritogenic mediators in psoriasis vulgaris: Comparative evaluation of itch-associated cutaneous factors. *Br J Dermatol.* 2003;149:718-730. doi:10.1046/j.1365-2133.2003.05586.x.
112. Chang SE, Han SS, Jung HJ, Choi JH. Neuropeptides and their receptors in psoriatic skin in relation to pruritus. *Br J Dermatol.* 2007;156:1272-1277. doi:10.1111/j.1365-



- 2133.2007.07935.x.
113. Roblin D, Yosipovitch G, Boyce B, et al. Topical TrkA Kinase Inhibitor CT327 is an Effective, Novel Therapy for the Treatment of Pruritus due to Psoriasis: Results from Experimental Studies, and Efficacy and Safety of CT327 in a Phase 2b Clinical Trial in Patients with Psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2015;95:542-548. doi:10.2340/00015555-2047.
  114. Taneda K, Tominaga M, Negi O, et al. Evaluation of epidermal nerve density and opioid receptor levels in psoriatic itch. *Br J Dermatol*. 2011;165:277-284. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10347.x.
  115. Szepietowski JC, Reich A. Pruritus in psoriasis: An update. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2016;20:41-46. doi:10.1002/ejp.768.
  116. Saraceno R, Kleyn CE, Terenghi G, Griffiths CEM. The role of neuropeptides in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006;155:876-882. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07518.x.
  117. Amatya B, El-Nour H, Holst M, Theodorsson E, Nordlind K. Expression of tachykinins and their receptors in plaque psoriasis with pruritus. *Br J Dermatol*. 2011;164:1023-1029. doi:10.1111/j.1365-2133.2011.10241.x.
  118. Reich A, Szepietowski JC. Mediators of pruritus in psoriasis. *Mediators Inflamm*. 2007;2007. doi:10.1155/2007/64727.
  119. Ellis CN, Berberian B, Sulica VI, et al. A double-blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:438-442.
  120. Scholzen T, Armstrong CA, Bunnett NW, Luger TA, Olerud JE, Ansel JC. Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. *Exp Dermatol*. 1998;7:81-96.
  121. Czarnecka-operacz M, Polańska A, Klimańska M, et al. Itching sensation in psoriatic patients and its relation to body mass index and IL-17 and IL-31 concentrations. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015:426-430. doi:10.5114/pdia.2015.56097.
  122. Ko M-J, Peng Y-S, Chen H-Y, et al. Interleukin-31 is associated with uremic pruritus in patients receiving hemodialysis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:1151-1159. doi:10.1016/j.jaad.2014.08.004.
  123. Yosipovitch G, Zucker I, Boner G, Gafter U, Shapira Y, David M. A questionnaire for the assessment of pruritus: validation in uremic patients. *Acta Derm Venereol*. 2001;81:108-111.

124. Saleem MD, Oussedik E, D'Amber V, Feldman SR. Interleukin-31 Pathway and its Role in Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *J Dermatolog Treat.* 2017;1-28. doi:10.1080/09546634.2017.1290205.
125. Nakamura M, Toyoda M, Morohashi M. Pruritogenic mediators in psoriasis vulgaris: comparative evaluation of itch-associated cutaneous factors. *Br J Dermatol.* 2003;149:718-730.
126. Madej A, Reich A, Orda A, Szepietowski J. Vascular adhesion protein-1 (VAP-1) is overexpressed in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2007;21:72-78. doi:10.1111/j.1468-3083.2006.01869.x.
127. Nigam R, El-Nour H, Amatya B, Nordlind K. GABA and GABAA receptor expression on immune cells in psoriasis: a pathophysiological role. *Arch Dermatol Res.* 2010;302:507-515. doi:10.1007/s00403-010-1052-5.
128. Hundley JL, Yosipovitch G. Mirtazapine for reducing nocturnal itch in patients with chronic pruritus: a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:889-891. doi:10.1016/j.jaad.2004.01.045.
129. Chuquilin M, Alghalith Y, Fernandez KH. Neurocutaneous disease. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:197-212. doi:10.1016/j.jaad.2015.04.060.
130. Steinhoff M, Bienenstock J, Schmelz M, Maurer M, Wei E, Bíró T. Neurophysiological, Neuroimmunological, and Neuroendocrine Basis of Pruritus. *J Invest Dermatol.* 2006;126:1705-1718. doi:10.1038/sj.jid.5700231.
131. Yan K-X, Huang Q, Fang X, et al. IgE and FcεRI are highly expressed on innate cells in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2016;175:122-133. doi:10.1111/bjd.14459.
132. Ding Y, Yi X, Yu N. Serum IgE levels are increased in patients with generalized pustular psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38:549-552. doi:10.1111/ced.12086.
133. Paparo SB, Guaragna MA, Albanesi M. High IgE levels in patients affected by psoriasis: review of the literature and personal observations. *Clin Ter.* 2014;165:91-93.
134. Ojetti V, Aguilar Sanchez JA, De Simone C, et al. The role of immune serological parameters and allergological tests in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:621-622. doi:10.1111/j.1468-3083.2007.02432.x.
135. Milovanovic M, Drozdenko G, Weise C, Babina M, Worm M. Interleukin-17A Promotes IgE Production in Human B Cells. *J Invest Dermatol.* 2010;130:2621-2628.

doi:10.1038/jid.2010.175.

136. Voulgari P V, Gaitanis G, Fidhi L, Migkos MP, Bassukas ID. Joint complaints correlate with increased serum IgE levels in patients hospitalized for moderate-to-severe psoriasis: A single center retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:1014-5.e4. doi:10.1016/j.jaad.2015.11.026.
137. Dawn A, Yosipovitch G. Treating itch in psoriasis. *Dermatology Nurs.* 2006;18:227-233.
138. Revicki DA, Willian MK, Menter A, et al. Impact of adalimumab treatment on patient-reported outcomes: Results from a Phase III clinical trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2007;18:341-350. doi:10.1080/09546630701646172.
139. Mrowietz U, Chouela EN, Mallbris L, et al. Pruritus and quality of life in moderate-to-severe plaque psoriasis: *post hoc* explorative analysis from the PRISTINE study. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29:1114-1120. doi:10.1111/jdv.12761.
140. Gupta G, Long J, Tillman DM. The efficacy of narrowband ultraviolet B phototherapy in psoriasis using objective and subjective outcome measures. *Br J Dermatol.* 1999;140:887-890. doi:10.1046/j.1365-2133.1999.02820.x.
141. Sobell J, Foley P, Toth D, et al. Effects of Apremilast on Pruritus and Skin Discomfort/Pain Correlate With Improvements in Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:514-520. doi:10.2340/00015555-2360.
142. Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:60-69. doi:10.1016/j.jaad.2016.08.008.
143. Mease PJ, Genovese MC, Mutebi A, et al. Improvement in Psoriasis Signs and Symptoms Assessed by the Psoriasis Symptom Inventory with Brodalumab Treatment in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol.* 2016;43:343-349. doi:10.3899/jrheum.150182.
144. Feldman SR, Thaçi D, Gooderham M, et al. Tofacitinib improves pruritus and health-related quality of life up to 52 weeks: Results from 2 randomized phase III trials in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:1162-1170.e3. doi:10.1016/j.jaad.2016.07.040.
145. Reich A, Heisig M, Phan NQ, et al. Visual analogue scale: evaluation of the instrument for the assessment of pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:497-501. doi:10.2340/00015555-1265.

146. Reich A, Szepietowski JC. Non-analgesic effects of opioids: peripheral opioid receptors as promising targets for future anti-pruritic therapies. *Curr Pharm Des.* 2012;18:6021-6024.
147. Solak Y, Biyik Z, Atalay H, et al. Pregabalin versus gabapentin in the treatment of neuropathic pruritus in maintenance haemodialysis patients: a prospective, crossover study. *Nephrology (Carlton).* 2012;17:710-717. doi:10.1111/j.1440-1797.2012.01655.x.
148. Ahuja RB, Gupta GK. A four arm, double blind, randomized and placebo controlled study of pregabalin in the management of post-burn pruritus. *Burns.* 2013;39:24-29. doi:10.1016/j.burns.2012.09.016.
149. van Os-Medendorp H, Guikers CLH, Eland-de Kok PCM, Ros WJG, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Buskens E. Costs and cost-effectiveness of the nursing programme "Coping with itch" for patients with chronic pruritic skin disease. *Br J Dermatol.* 2008;158:1013-1021. doi:10.1111/j.1365-2133.2008.08477.x.
150. Katz J, Melzack R. Measurement of pain. *Surg Clin North Am.* 1999;79:231-252.
151. Martin ML, Gordon K, Pinto L, Bushnell DM, Chau D, Viswanathan HN. The experience of pain and redness in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2015;26:401-405. doi:10.3109/09546634.2014.996514.
152. Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncol.* 2005;28:33-37.
153. Tipos de Dolor | Dolor Agudo y Cronico | Patogenesis. Disponible en: <http://www.dolor.com/paciente/tipos-de-dolor-22>. Accessed January 20, 2017.
154. Ljosaa TM, Rustoen T, Mörk C, Stubhaug A, Miaskowski C, Paul SM, Wahl AK. Skin pain and discomfort in psoriasis: An exploratory study of symptom prevalence and characteristics. *Acta Derm Venereol.* 2010;90:39-45. doi:10.2340/00015555-0764.
155. Pettey AA, Balkrishnan R, Rapp SR, Fleischer AB, Feldman SR. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: implications for clinical practice. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:271-275.
156. Patruno C, Napolitano M, Balato N, et al. Psoriasis and skin pain: Instrumental and biological evaluations. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:432-438. doi:10.2340/00015555-1965.
157. Ljosaa TM, Stubhaug A, Mork C, Moum T, Wahl AK. Improvement in Psoriasis area and severity index score predicts improvement in skin pain over time in patients with Psoriasis. *Acta Derm*

- Venereol.* 2013;93:330-334. doi:10.2340/00015555-1456.
158. Ljosaa TM, Mork C, Stubhaug A, Moum T, Wahl AK. Skin pain and skin discomfort is associated with quality of life in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2012;26:29-35. doi:10.1111/j.1468-3083.2011.04000.x.
159. Heydendael VMR, De Borgie CAJM, Spuls PI, Bossuyt PMM, Bos JD, De Rie MA. The Burden of Psoriasis Is Not Determined by Disease Severity Only. *J Investig Dermatology Symp Proc.* 2004;9:131-135. doi:10.1111/j.1087-0024.2004.09115.x.
160. Choi J, Koo JYM. Quality of life issues in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:S57-61.
161. Sampogna F, Sera F, Abeni D. Measures of Clinical Severity, Quality of Life, and Psychological Distress in Patients with Psoriasis: A Cluster Analysis and the IDI Multipurpose Psoriasis Research on Vital Experiences (IMPROVE) Investigators. *J Invest Dermatol.* 2004;122:602-607. doi:10.1046/j.0022-202X.2003.09101.x.
162. de Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola RM SR. Citocinas y dolor. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011;61:137-142.
163. Magro DAC, Hohmann N, Mizokami SS, et al. An interleukin-33/ST2 signaling deficiency reduces overt pain-like behaviors in mice. *Braz J Med Biol Res.* 2013;46:601-606. doi:10.1590/1414-431X20132894.
164. Strober B, Sigurgeirsson B, Popp G, et al. Secukinumab improves patient-reported psoriasis symptoms of itching, pain, and scaling: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Int J Dermatol.* 2016;55:401-407. doi:10.1111/ijd.13236.
165. Keegan BR. Desoximetasone 0.25% Spray for the Relief of Scaling in Adults With Plaque Psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2015;14:835-840.
166. Phan NQ, Blome C, Fritz F, et al. Assessment of pruritus intensity: Prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol.* 2012;92:502-507. doi:10.2340/00015555-1246.
167. Ständer S, Augustin M, Reich A, et al. Pruritus Assessment in Clinical Trials: Consensus Recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials. *Acta Derm Venereol.* 2013;93:509-514. doi:10.2340/00015555-1620.

168. Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*. 1983;17:197-210. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6646795>. Accessed January 16, 2017.
169. Luján-Tangarife JA, Cardona-Arias JA. Construcción y validación de escalas de medición en salud : revisión de propiedades psicométricas. *Arch Med*. 2015;11:1-10. doi:10.3823/1251.
170. Weisshaar E, Gieler U, Kupfer J, et al. Questionnaires to Assess Chronic Itch: A Consensus Paper of the Special Interest Group of the International Forum on the Study of Itch. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:493-496. doi:10.2340/00015555-1402.
171. Darsow U, Scharein E, Simon D, Walter G, Bromm B, Ring J. New Aspects of Itch Pathophysiology: Component Analysis of Atopic Itch Using the "Eppendorf Itch Questionnaire." *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;124:326-331. doi:10.1159/000053748.
172. Majeski CJ, Johnson JA, Davison SN, Lauzon GJ. Itch severity scale: A self-report instrument for the measurement of pruritus severity. *Br J Dermatol*. 2007;156:667-673. doi:10.1111/j.1365-2133.2006.07736.x.
173. Ständer S, Blome C, Anastasiadou Z, et al. Dynamic Pruritus Score: Evaluation of the Validity and Reliability of a New Instrument to Assess the Course of Pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2017;97:230-234. doi:10.2340/00015555-2494.
174. Ständer S, Zeidler C, Riepe C, et al. European EADV network on assessment of severity and burden of Pruritus (PruNet): first meeting on outcome tools. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1144-1147. doi:10.1111/jdv.13296.
175. Hayes M, Patterson D. Experimental development of the graphic rating method. *Psychol Bull*. 1921;18:98-99.
176. Kimball AB, Naegeli AN, Edson-Heredia E, et al. Psychometric properties of the Itch Numeric Rating Scale in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175:157-162. doi:10.1111/bjd.14464.
177. Zachariae R, Lei U, Haedersdal M, Zachariae C. Itch severity and quality of life in patients with pruritus: preliminary validity of a Danish adaptation of the itch severity scale. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:508-514. doi:10.2340/00015555-1221.
178. Zachariae R, Zachariae COC, Lei U, Pedersen AF. Affective and sensory dimensions of pruritus severity: associations with psychological symptoms and quality of life in psoriasis patients.

- Acta Derm Venereol.* 2008;88:121-127. doi:10.2340/00015555-0371.
179. Dauden E, Sanchez-Perez J, Prieto M, Roset M. Validacion de la version Española de la escala de intensidad del picor (Cuestionario Itch Severity Scale, ISS). Estudio PSEDA. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:527-536. doi:10.1016/j.ad.2011.03.011.
  180. de Andrés Ares J, Cruces Prado LM, Canos Verdecho MA, et al. Validation of the Short Form of the Brief Pain Inventory (BPI-SF) in Spanish Patients with Non-Cancer-Related Pain. *Pain Pract.* 2015;15:643-53. doi:10.1111/papr.12219.
  181. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth.* 2008;101:17-24. doi:10.1093/bja/aen103.
  182. Scott PJ, Ansell BM, Huskisson EC. Measurement of pain in juvenile chronic polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1977;36:186-187.
  183. Cleeland CS. The Brief Pain Inventory User Guide. *Houst Univ Texas MD Anderson Cancer Cent.* 2009.
  184. Tan G, Jensen MP, Thornby JI, Shanti BF. Validation of the brief pain inventory for chronic nonmalignant pain. *J Pain.* 2004;5:133-137. doi:10.1016/j.jpain.2003.12.005.
  185. Badia X, Muriel C, Gracia A, et al. Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica. *Med Clin (Barc).* 2003;120:52-59. doi:10.1157/13042265.
  186. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain.* 1975;1:277-299.
  187. Serrano-Altero M S, Caballero J, Cañas A, García Saura PL SÁC y PJ, Cañas A, et al. Valoración del dolor (II). *J Pain asses -ment (II) Rev Soc Esp Dolor.* 2002;9:109-121.
  188. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain measurement: an overview. *Pain.* 1985;22:1-31.
  189. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain.* 1987;30:191-197.
  190. Lázaro C, Bosch F, Torrubia R, Baños J-E. The development of a Spanish questionnaire for assessing pain: Preliminary data concerning reliability and validity. *Eur J Psychol Assess.* 1994;10:145-151.
  191. Lázaro C, Caseras X, Whizar-Lugo VM, et al. Psychometric properties of a Spanish version of the McGill Pain Questionnaire in several Spanish-speaking countries. *Clin J Pain.* 2001;17:365-

374.

192. Masedo AI, Esteve R. Some empirical evidence regarding the validity of the Spanish version of the McGill Pain Questionnaire (MPQ-SV). *Pain*. 2000;85:451-456.
193. Velasco M. Neuropathic pain. *Rev Med Clin Condes*. 2014;25:625-634.
194. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114:29-36. doi:10.1016/j.pain.2004.12.010.
195. Perez C, Galvez R, Huelbes S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:66. doi:10.1186/1477-7525-5-66.
196. De Andrés J, Pérez-Cajaraville J, Lopez-Alarcón MD, et al. Cultural adaptation and validation of the painDETECT scale into Spanish. *Clin J Pain*. 2012;28:243-253. doi:10.1097/AJP.0b013e31822bb35b.
197. Hamdan A, Luna JD, Del Pozo E, Gálvez R. Diagnostic accuracy of two questionnaires for the detection of neuropathic pain in the Spanish population. *Eur J Pain*. 2014;18:101-109. doi:10.1002/j.1532-2149.2013.00350.x.
198. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014;348:f7656.
199. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92:147-157.
200. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:1911-1920. doi:10.1185/030079906X132488.
201. Moreno-Ramírez D, Fonseca E, Herranz P, Ara M. [Treatment of moderate-to-severe psoriasis in clinical practice: a survey of Spanish dermatologists]. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:858-865.
202. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
203. Roblin D, Wickramasinghe R, Yosipovitch G. Pruritus severity in patients with psoriasis is not



- correlated with psoriasis disease severity. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:390-391. doi:10.1016/j.jaad.2013.09.030.
204. Stumpf A, Burgmer M, Schneider G, et al. Sex Differences in Itch Perception and Modulation by Distraction – an fMRI Pilot Study in Healthy Volunteers. Chialvo DR, ed. *PLoS One*. 2013;8:e79123. doi:10.1371/journal.pone.0079123.
205. Verhoeven EWM, Kraaimaat FW, van de Kerkhof PCM, et al. Prevalence of physical symptoms of itch, pain and fatigue in patients with skin diseases in general practice. *Br J Dermatol*. 2007;156:1346-1349. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.07916.x.
206. Sánchez R, Echeverry J. [Validating scales used for measuring factors in medicine]. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2014;6:302-318.
207. O'Neill J, Chan Y, Rapp S, Yosipovitch G. Differences in Itch Characteristics Between Psoriasis and Atopic Dermatitis Patients: Results of a Web-based Questionnaire. *Acta Derm Venereol*. 2011;91:537-540. doi:10.2340/00015555-1126.
208. Dawson A, List T. Comparison of pain thresholds and pain tolerance levels between Middle Easterners and Swedes and between genders. *J Oral Rehabil*. 2009;36:271-278. doi:10.1111/j.1365-2842.2009.01943.x.
209. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:411-417. doi:10.1016/j.jaci.2005.10.033.
210. Lajevardi V, Ghiasi M, Goodarzi A, et al. Total serum IgE concentration in patients with psoriasis: a case-control study. *Acta Med Iran*. 2014;52:515-518.
211. Ovcina-Kurtovic N, Kasumagic-Halilovic E. Serum levels of total immunoglobulin E in patients with psoriasis: relationship with clinical type of disease. *Med Arh*. 2010;64:28-29.
212. Perez C, Galvez R, Huelbes S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:66. doi:10.1186/1477-7525-5-66.
213. Korman NJ, Zhao Y, Pike J, Roberts J. Relationship between psoriasis severity, clinical symptoms, quality of life and work productivity among patients in the USA. *Clin Exp Dermatol*. 2016;41:514-521. doi:10.1111/ced.12841.





**ANEXOS**



## 11. ANEXOS

### 11.1. ANEXO I. ÍNDICE DE TABLAS

#### INTRODUCCIÓN

Tabla 1.1. Comparación en la puntuación del componente de salud mental y físico del SF-36 entre pacientes sanos, pacientes con psoriasis y otras enfermedades.	18
Tabla 1.2. Comorbilidades de la psoriasis.	26
Tabla 1.3. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico según la definición del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III).	27
Tabla 1.4. Criterios definitorios de psoriasis moderada-grave.	37
Tabla 1.5. Tratamientos para la psoriasis.	38
Tabla 1.6. Objetivos terapéuticos en la psoriasis moderada-grave.	39
Tabla 1.7. Valoración de los ámbitos físico, funcional, emocional y del total de la calidad de vida valorada con Skindex-29 (media $\pm$ DE) en pacientes con distintas frecuencias de prurito.	44
Tabla 1.8. Resumen de la evidencia acerca de la patogenia del prurito.	53
Tabla 1.9. Escalas y cuestionarios disponibles para el estudio y medición del prurito.	67
Tabla 1.10. Diagnóstico diferencial entre dolor neuropático y nociceptivo.	78

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Tabla 5.1. Estimación del tamaño muestral.	98
Tabla 5.2. Criterios diagnósticos de HTA.	100
Tabla 5.3. Categorías de peso según el IMC.	100

## RESULTADOS

Tabla 6.1. Características sociodemográficas de nuestra población.	114
Tabla 6.2. Características clínicas de la psoriasis en nuestra población.	115
Tabla 6.3. Criterios de gravedad de la psoriasis.	116
Tabla 6.4. Tratamientos pautados para la psoriasis.	117
Tabla 6.5. Descripción de las comorbilidades de los pacientes.	118
Tabla 6.6. Descripción de las medidas antropométricas.	119
Tabla 6.7. Descripción de las alteraciones de laboratorio encontradas.	120
Tabla 6.8. Características del prurito en nuestra población.	121
Tabla 6.9. Puntuación de los distintos ítems de la ISS.	122
Tabla 6.10. Descripción de los distintos ítems de la ISS.	124
Tabla 6.11. Tabla de diferencia entre medias.	127
Tabla 6.12. Relación entre la intensidad del prurito con las variables sociodemográficas.	129
Tabla 6.13. Relación entre la intensidad del prurito y variables relativas a la enfermedad.	130
Tabla 6.14. Relación entre la intensidad del prurito y las variables relativas a las comorbilidades.	131
Tabla 6.15. Criterios de gravedad en función de la intensidad del prurito.	132
Tabla 6.16. Correlación entre la intensidad del prurito y los criterios de gravedad.	132
Tabla 6.17. Estudio de la fiabilidad de la ISS mediante el Alfa de Cronbach.	134
Tabla 6.18. Análisis factorial de la ISS.	135
Tabla 6.19. Características del dolor en nuestra población.	136
Tabla 6.20. Características del dolor en nuestra población tras categorizar las variables.	137

Tabla 6.21. Descripción de las frecuencias de los distintos ítems del BPI.	138
Tabla 6.22. Correlación entre las dos dimensiones de la escala BPI (intensidad y afectación de las funciones) y la EVA-D y el DLQI respectivamente.	140
Tabla 6.23. Relación del dolor con las variables sociodemográficas.	141
Tabla 6.24. Relación entre el dolor y variables relativas a la enfermedad.	142
Tabla 6.25. Relación entre el dolor y las variables relativas a las comorbilidades.	143
Tabla 6.26. Criterios de gravedad en pacientes con y sin dolor.	144
Tabla 6.27. Correlación entre las escalas de dolor y los criterios de gravedad de la psoriasis.	144
Tabla 6.28. Relación entre la presencia de dolor y la presencia e intensidad del prurito medidas mediante EVA-P e ISS.	145
Tabla 6.29. Correlación entre las concentraciones plasmáticas de las distintas citocinas en los pacientes con psoriasis y prurito.	148
Tabla 6.30. Correlación entre la intensidad del prurito medida con EVA-P y la concentración plasmática de las distintas citocinas estudiadas.	149
Tabla 6.31. Test de Tamhane para evaluar la diferencia de medias entre las distintas categorías de prurito según la EVA-P.	149
Tabla 6.32. Test de Tamhane para evaluar la diferencia de medias entre las distintas categorías de dolor según la EVA-D.	151
Tabla 6.33. Relación de valores analíticos con la gravedad del prurito medida por EVA-P e ISS.	152
Tabla 6.34. Correlación entre los niveles de IgE en sangre y los criterios de gravedad de la psoriasis.	152
Tabla 6.35. Relación de valores analíticos con la presencia de dolor cutáneo.	153

## **11.2. ANEXO II. PASI**

El PASI es un método objetivo que se aplica desde 1978<sup>62</sup> en pacientes con psoriasis, para la evaluación clínica de la respuesta terapéutica en ensayos clínicos. Se obtiene al combinar en una fórmula matemática el valor que el médico especialista otorga a cuatro parámetros: eritema, infiltración, escama y superficie afectada<sup>71</sup>. Se calcula de la siguiente forma:

$$\text{PASI} = 0,1 \times (\text{eritema} + \text{infiltración} + \text{escamas}) \times \text{área [ cabeza ]} + 0,3 \times (\text{eritema} + \text{infiltración} + \text{escamas}) \times \text{área [ tronco ]} + 0,2 \times (\text{eritema} + \text{infiltración} + \text{escamas}) \times \text{área [ extremidades superiores ]} + 0,4 \times (\text{eritema} + \text{infiltración} + \text{escamas}) \times \text{área [ extremidades inferiores ]}$$

El área afectada se valora en una escala de 0 a 6 puntos, siendo cada parte del cuerpo considerada como 100%.

<b>0</b>	Sin afectación
<b>1</b>	Menos del 10%
<b>2</b>	Del 10 al 29%
<b>3</b>	Del 30 al 49%
<b>4</b>	Del 50 al 69%
<b>5</b>	Del 70 al 89%
<b>6</b>	Del 90 al 100%

Nota: El cuello y los glúteos pertenecen al tronco, las axilas pertenecen a las extremidades superiores y las ingles, a las extremidades inferiores.

Se registra la intensidad de las lesiones psoriásicas para cada uno de los 3 síntomas siguientes: eritema, infiltración y escamas, utilizando la siguiente escala de 0 a 4:

<b>0</b>	Signo ausente
<b>1</b>	Expresión leve
<b>2</b>	Expresión moderada
<b>3</b>	Expresión intensa
<b>4</b>	Máxima intensidad de expresión



### **11.3. ANEXO III. sPGA**

Sobre la base de las características de las lesiones pueden efectuarse valoraciones globales de la enfermedad. La valoración estática, sPGA o *static Physician's Global Assessment*, se ha convertido en el estándar. Para valorar globalmente la psoriasis hemos empleado una puntuación comprendida entre 0 y 6<sup>66,71</sup>.

<b>Puntuación</b>	<b>Descripción de la lesión</b>
<b>0. Blanqueada</b>	Sin signos de enfermedad
<b>1. Casi blanqueada</b>	Infiltración, descamación y/o eritema entre blanqueo y ligero
<b>2. Leve</b>	Ligera infiltración, descamación y/o eritema
<b>3. Leve-moderada</b>	Infiltración, descamación y/o eritema entre ligero y moderado
<b>4. Moderada</b>	Moderada infiltración, descamación y/o eritema
<b>5. Moderada-severa</b>	Marcada infiltración, descamación y/o eritema
<b>6. Severa</b>	Muy marcada infiltración, descamación y/o eritema



#### **11.4. ANEXO IV. DLQI**

Desarrollado por Finlay<sup>72</sup> en Gran Bretaña. La versión española del DQLI<sup>77</sup> consta de 10 puntos, cuyo marco temporal abarca los siete últimos días. Cada una de las preguntas incluye una escala tipo Likert con cuatro posibles respuestas: muchísimo, mucho, un poco y en absoluto, con puntuaciones de 3, 2, 1 y 0, respectivamente, y una quinta opción: “no procede”. Las áreas evaluadas fueron síntomas y percepciones (puntos 1 y 2), actividades diarias (puntos 3 y 4), ocio (puntos 5 y 6), trabajo/estudio (punto 7), relaciones interpersonales, que incluían la sexualidad (puntos 8 y 9) y tratamiento (punto 10). La puntuación final se obtuvo con la suma de la puntuación de cada apartado y podía oscilar de 0 (mínimo impacto en la calidad de vida) a 30 puntos (máximo impacto).

La finalidad de este cuestionario es evaluar hasta qué punto sus problemas de piel han influido en su vida DURANTE LOS ULTIMOS SIETE DIAS. Por favor, marque con una cruz una casilla para cada pregunta.		
* ANOTAR TIEMPO DE ADMINISTRACION DEL CUESTIONARIO:		
1. Durante los últimos siete días, ¿ha tenido, picor, dolor o escozor en su piel?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> No, en absoluto <input type="checkbox"/>	No procede <input type="checkbox"/>
2. Durante los últimos siete días, ¿ha sentido vergüenza o se ha sentido cohibido/a a causa de sus problemas de piel?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> No, en absoluto <input type="checkbox"/>	No procede <input type="checkbox"/>
3. Durante los últimos siete días, ¿sus problemas de piel le han interferido en ir de compras o cuidarse de la casa o la terraza?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> No, en absoluto <input type="checkbox"/>	No procede <input type="checkbox"/>
4. Durante los últimos siete días, ¿sus problemas de piel han influido en la ropa que usted se ha puesto?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> No, en absoluto <input type="checkbox"/>	No procede <input type="checkbox"/>
5. Durante los últimos siete días, ¿sus problemas de piel han afectado alguna actividad social o de tiempo libre?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> No, en absoluto <input type="checkbox"/>	No procede <input type="checkbox"/>
6. Durante los últimos siete días, ¿le ha sido difícil practicar algún deporte a causa de sus problemas de piel?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> No, en absoluto <input type="checkbox"/>	No procede <input type="checkbox"/>
7. Durante los últimos siete días, ¿sus problemas de piel le han impedido	Muchísimo <input type="checkbox"/>	No procede <input type="checkbox"/>

trabajar o estudiar? Si la respuesta es «No», durante los últimos siete días, ¿su piel le ha causado algún problema en el trabajo o en los estudios?	Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> No, en absoluto <input type="checkbox"/>	
8. Durante los últimos siete días, ¿sus problemas de piel le han causado problemas con su pareja o con amigo/a íntimo/a o familiar?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> No, en absoluto <input type="checkbox"/>	No procede <input type="checkbox"/>
9. Durante los últimos siete días, ¿sus problemas de piel han dificultado su vida sexual?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> No, en absoluto <input type="checkbox"/>	No procede <input type="checkbox"/>
10. Durante los últimos siete días, ¿el tratamiento de su piel ha sido un problema para usted, por ejemplo porque ha ensuciado el hogar o le ha quitado tiempo?	Muchísimo <input type="checkbox"/> Mucho <input type="checkbox"/> Un poco <input type="checkbox"/> No, en absoluto <input type="checkbox"/>	No procede <input type="checkbox"/>
<b>DLQI = SUMA =</b>		
Tomado de de Tiedra y cols. <sup>77</sup>		

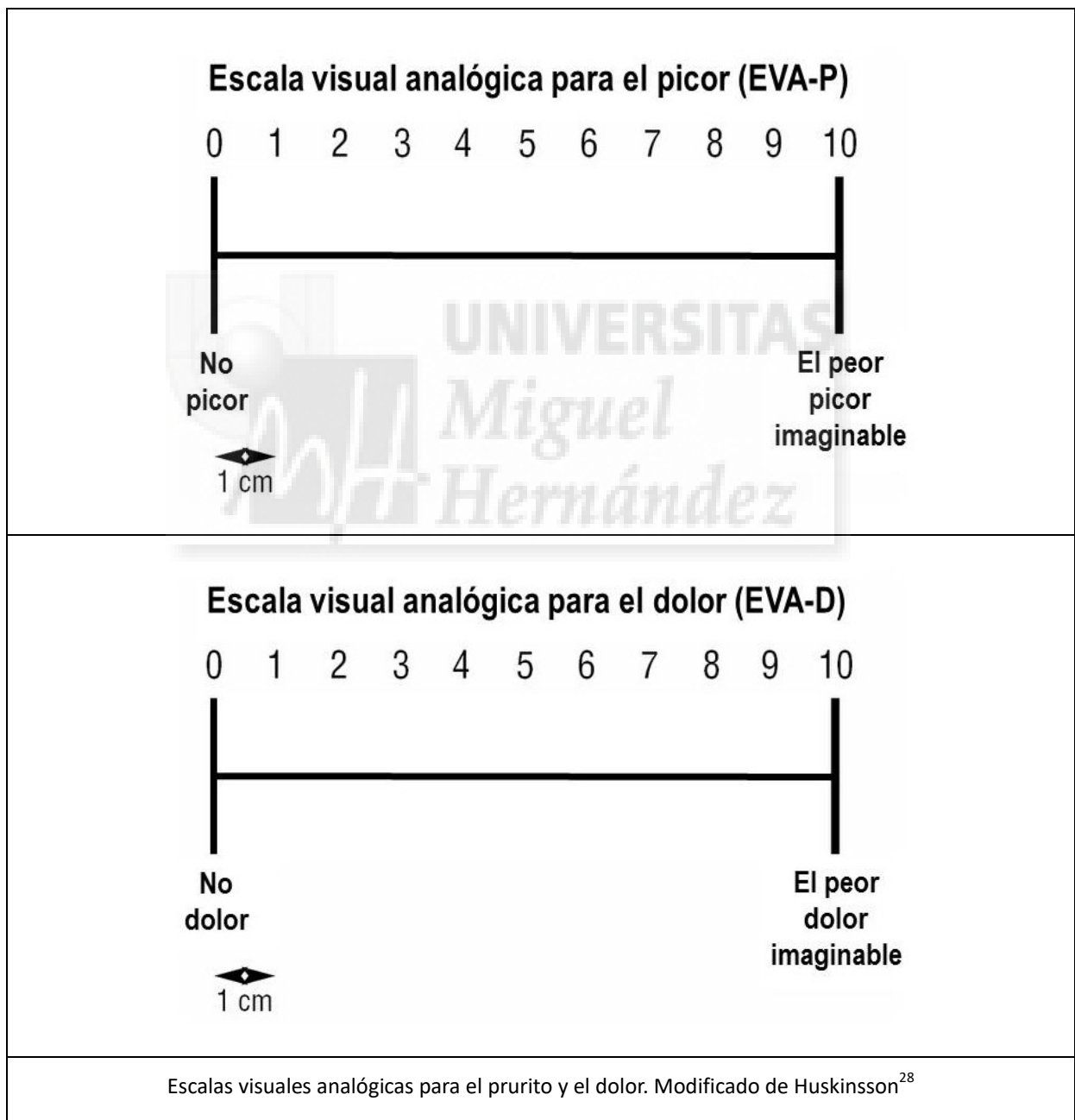


### **11.5. ANEXO V. EVA-P Y EVA-D**

Desarrollada en 1921 por Hayes y Patterson<sup>175</sup> para la valoración del dolor posteriormente, se ha adaptado para su utilización en la valoración de otro tipo de sintomatología entre la que se incluye el prurito.

Estas escalas han sido validadas en hombres y mujeres de diversas razas<sup>145,166</sup>.

Son autorellenables, con resultado numérico y valoran la percepción de estos síntomas por los pacientes en un período de tiempo determinado.



### **11.6. ANEXO VI. ESCALA DE INTENSIDAD DEL PICOR (CUESTIONARIO ISS)**

Desarrollada por Majeski<sup>172</sup> en 2007 y validada posteriormente por Daudén<sup>179</sup>. El cuestionario consta de 7 ítems y su puntuación global oscila entre 0 (no hay presencia de prurito) y 21 (prurito muy grave).

Las siguientes frases se refieren a lo que usted puede sentir sobre el picor que padece.

Por favor, lea detenidamente cada una de las preguntas y sus instrucciones para responderlas. Señale aquella opción u opciones de respuesta que mejor describan lo que usted cree que le pasa.

No hay respuestas correctas o incorrectas. Simplemente estamos interesados en conocer lo que a usted le ocurre debido al picor que siente.

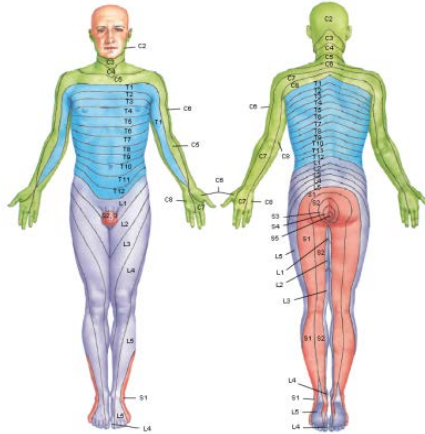
**1. ¿Con qué frecuencia siente picor en cada momento del día? (por favor, marque con una «X» la casilla que corresponda a su respuesta)**

	Sin picor	Picor ocasional	Picor frecuente	Picor constante
Mañana				
Mediodía				
Tarde				
Noche				

**2. ¿Hasta qué punto los siguientes términos describen el picor que siente? (por favor, marque con una «X» la casilla que corresponda a su respuesta)**

	En absoluto	Un poco	Moderadamente	Mucho
Urticante				
Punzante				
Ardiente				
Molesto				
Insoportable				
Preocupante				

**3. Por favor, sombree las zonas donde suele sentir picor**



4. Indique la intensidad del picor en cada uno de los siguientes casos (por favor, marque con una «X» la casilla que corresponda a su respuesta)

	Ninguno	Leve	Moderado	Fuerte	Muy fuerte
Picor en su estado habitual					
Picor en su estado máximo					
Picor en su estado mínimo					

5. ¿Ha tenido cambios de humor debido al picor? (puede marcar más de una respuesta)

- a. Ningún cambio.
- b. Deprimido/a.
- c. Más inquieto/a.
- d. Dificultad para concentrarse.
- e. Angustiado/a.

6. ¿Cómo le ha afectado el picor en lo siguiente? (por favor, marque con una «X» la casilla que corresponda a su respuesta)

	Ningún cambio	Disminución
Deseo sexual		
Función sexual		

7. Indique con qué frecuencia le ocurre cada una de las siguientes situaciones (por favor, marque con una «X» la casilla que corresponda a su respuesta)

	Nunca	A veces	Casi siempre
Tiene dificultad para conciliar el sueño debido al picor			
Se despierta debido al picor			
Toma somníferos			

La puntuación de la escala se obtiene según las siguientes indicaciones y como se muestra en la tabla. Se divide el resultado de cada pregunta entre el máximo posible de la pregunta, con lo cual el resultado máximo por cuestión será 1. A continuación se suma la puntuación de las 7 preguntas y se multiplica por 3. La puntuación total oscila entre 0 y 21, siendo 0 la ausencia de prurito y 21 el máximo prurito.

ÍTEM	Puntuación	Rango	Puntuación final
<b>Temporalidad</b>	(0, 1, 2, o 3) x 4	0 -12	Puntuación / 12
<b>Cualidad</b>	(0, 1, 2, o 3) x 6	0 -18	Puntuación / 18
<b>Área</b>	% de superficie	0 - 100	Puntuación / 100
<b>Intensidad</b>	(0, 1, 2, 3, o 4) x 3	0 -12	Puntuación / 12
<b>Humor</b>	(0 o 1) x 4	0 - 4	Puntuación / 4
<b>Sexo</b>	(0 o 1) x 2	0 - 2	Puntuación / 2
<b>Sueño</b>	(0, 1 o 2) x 3	0 - 6	Puntuación / 6

La puntuación total se obtiene sumando las 7 puntuación finales y multiplicando por 3, con lo que estará entre 0 y 21.

### **11.7. ANEXO VII. CUESTIONARIO BREVE DEL DOLOR (BPI)**

Desarrollado por Daut y cols.<sup>168</sup> y validado posteriormente por Badia y cols<sup>185</sup>, se trata un cuestionario autoadministrado y de fácil comprensión que valora tanto la intensidad del dolor, como su impacto en las actividades de la vida diaria. Se valora mediante escalas numéricas.

El resultado son 2 puntuaciones numéricas, la primera o BPI-I se obtiene al calcular la media de las cuestiones 1- 4 y valora la intensidad. La segunda, BPI-F se obtiene al calcular la media de de los 7 apartados de la pregunta 5 y valora la afectación de las funciones de la vida diaria. El rango de ambas es de 0 a 10.

**1. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad máxima de su dolor en las últimas 24 horas**

Ningún dolor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor dolor imaginable
--------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------

**2. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad mínima de su dolor en las últimas 24 horas**

Ningún dolor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor dolor imaginable
--------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------

**3. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad media de su dolor**

Ningún dolor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor dolor imaginable
--------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------

**4. Por favor, evalúe su dolor rodeando con un círculo el número que mejor describa la intensidad de su dolor ahora mismo**

Ningún dolor	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	El peor dolor imaginable
--------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	--------------------------



5. Rodee con un círculo el número que mejor describa hasta qué punto el dolor lo ha afectado en los siguientes aspectos de la vida, durante las últimas 24 horas.

A. Actividades en general

No me ha afectado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Me ha afectado por completo
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

B. Estado de ánimo

No me ha afectado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Me ha afectado por completo
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

C. Capacidad de caminar

No me ha afectado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Me ha afectado por completo
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

D. Trabajo habitual (incluye tanto el trabajo fuera de casa como las tareas domésticas)

No me ha afectado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Me ha afectado por completo
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

E. Relaciones con otras personas

No me ha afectado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Me ha afectado por completo
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

F. Sueño

No me ha afectado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Me ha afectado por completo
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

G. Disfrutar de la vida

No me ha afectado	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Me ha afectado por completo
-------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-----------------------------

### **11.8. ANEXO VIII. DN4 ABREVIADO**

Desarrollado por Bouhassira et al<sup>194</sup> y validado posteriormente al castellano por Pérez y cols.<sup>212</sup> Es un cuestionario útil para diferenciar el dolor neuropático del nociceptivo y fácil de responder por el paciente. Su versión abreviada consta de dos preguntas. El resultado es positivo cuando se tiene una puntuación de respuestas positivas mayor o igual a 3.

#### **1.¿El dolor tiene una o más de las siguientes características?**

1. Ardor (quemazón)	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
2. Frío doloroso	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
3. Toque o descarga eléctrica	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

#### **2.¿Está asociado el dolor con uno o más de los siguientes síntomas en la misma área?**

4. Hormigueo	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
5. Alfileres y agujas	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
6. Adormecimiento	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
7. Picazón o comezón	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

## **11.9. ANEXO IX. COMPARACION DE PREVALENCIAS E INTENSIDADES DE PRURITO Y DOLOR CUTÁNEO DE NUESTRA MUESTRA CON LA LITERATURA**

### **Prevalencia del prurito**

<b>Autores y año de la publicación</b>	<b>Prevalencia</b>	<b>N</b>	<b>Criterios de inclusión en cuanto a gravedad</b>
Newbold y cols. <sup>86</sup> 1977	<b>92%</b>	200	Hospitalizados
Gupta y cols. <sup>85</sup> 1988	<b>67%</b>	82	Hospitalizados
Yosipovich y cols. <sup>88</sup> 2000	<b>84%</b>	101	Pacientes externos con BSA > 30%
Szepietowski y cols. <sup>94</sup> 2002	<b>80%</b>	100	Pacientes externos con psoriasis en placas
Sampogna y cols. <sup>93</sup> 2004	<b>63,8%%</b>	936	Pacientes con psoriasis en placas
Chang y cols. <sup>112</sup> 2007	<b>73.7%</b>	152	Pacientes externos con psoriasis en placas
Amatya y cols. <sup>91</sup> 2008	<b>80%</b>	80	Pacientes externos con psoriasis en placas vistos en la consulta especializada
Prignano y cols. <sup>89</sup> 2009	<b>83%</b>	90	Pacientes externos con psoriasis moderda-grave
Reich y cols. <sup>101</sup> 2010	<b>89,2%</b>	102	Pacientes hospitalizados y externos con psoriasis en placas
Janowski y cols. <sup>102</sup> 2014	<b>98,3%</b>	174	En tratamiento en centros dermatológicos
Roblin y cols. <sup>203</sup> 2014	<b>97,5%</b>	157	Datos de pacientes de un ensayo clínico (PASI medio 8,9)
Pariser y cols. <sup>11</sup> 2016	<b>88%</b>	90	PGA ≥ 3, candidatos a terapia sistémica
García y cols. 2016	<b>97,5%</b>	119	Psoriasis con PASI > 10 y/o BSA > 10 y/o DLQI > 10

### **Intensidad del prurito**

Yosipovich <sup>88</sup> 2000	Media de 6,4 ± 2,5
Reich <sup>92</sup> 2003	Mediana 5,5 (4-7)
Amatya <sup>91</sup> 2008	Media 5.2 ± 2.6
Verhoeven <sup>95</sup> 2009	Media 6,3 ± 3 (más estresores diarios) Media 5,6 ± 3 (menos estresores diarios)
Reich <sup>101</sup> 2010	Media 4,2 ± 2,4
O'Neill <sup>207</sup> 2011	Media 6,8 ± 2,45
García y cols. 2016	Media 6,9 ± 2,5

### Prevalencia del dolor

Autores y año de la publicación	Prevalencia	N	Criterios de inclusión en cuanto a gravedad
Sampogna <sup>93</sup> 2004	<b>26%</b>	936	Pacientes con psoriasis en placas
Ljosaa <sup>154</sup> 2010	<b>42,6%</b>	139	Pacientes con psoriasis en placas atendidos en unidad de dermatología
Martin <sup>151</sup> 2015	<b>55%</b>	30	Pacientes con psoriasis en placas moderada-grave (PASI $\geq$ 12, BSA $\geq$ 10 y PGA $\geq$ 3)
Patruno <sup>156</sup> 2015	<b>43,6%</b>	163	Pacientes externos con psoriasis en placas atendidos en unidad de psoriasis
Pariser <sup>11</sup> 2015	<b>41%</b>	101	Pacientes con psoriasis en placas candidatos a terapia sistémica y con PGA $\geq$ 3
Korman <sup>213</sup> 2016	<b>32%</b>	694	Psoriasis en placas con BSA > 10, diagnóstico previo de psoriasis moderada-severa o haber llevado tratamiento sistémico en alguna ocasión
García y cols. 2016	<b>37,8%</b>	119	Psoriasis con PASI > 10 y/o BSA > 10 y/o DLQI > 10

### Intensidad del dolor cutáneo

Ljosaa y cols. <sup>154</sup> 2010	Media de 4,4 $\pm$ 2,4
Martin y cols. <sup>151</sup> 2015	Mediana 5,5 (4 - 7)
Patruno y cols. <sup>156</sup> 2015	Media 7,1 $\pm$ 3,2
García y cols. 2016	Media 5,7 $\pm$ 2,6

### 11.10. ANEXO X. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

<b>Fecha:</b>	<b>Nº de paciente:</b>
<b>Fecha de nacimiento:</b>	<b>Nivel de estudios:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primaria <input type="checkbox"/></li> <li>• Secundaria <input type="checkbox"/></li> <li>• Bachiller <input type="checkbox"/></li> <li>• FP <input type="checkbox"/></li> <li>• Superior <input type="checkbox"/></li> </ul>
<b>Sexo:</b> Mujer <input type="checkbox"/> Hombre <input type="checkbox"/>	
<b>Fecha de diagnóstico:</b>	
<b>Antec familiares de psoriasis:</b> SI <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
<b>Tipo de psoriasis:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placas <input type="checkbox"/></li> <li>• Gotas <input type="checkbox"/></li> <li>• Pustulosa <input type="checkbox"/></li> <li>• Eritrodérmica <input type="checkbox"/></li> </ul>	<b>Localización:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuerpo <input type="checkbox"/></li> <li>• Invertida <input type="checkbox"/></li> <li>• Facial <input type="checkbox"/></li> <li>• P-P <input type="checkbox"/></li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ungueal <input type="checkbox"/></li> <li>• Cuero cabelludo <input type="checkbox"/></li> <li>• Genitales <input type="checkbox"/></li> <li>• Dorso manos <input type="checkbox"/></li> </ul>
<b>BSA:</b>	<b>PGA:</b>
<b>PASI:</b>	<b>DLQI:</b>
<b>EVA-P:</b>	<b>EVA-D:</b>
<b>ISS:</b>	<b>BPI:</b>
<b>DN4:</b>	<b>Peso:</b>
<b>TAS:</b>	<b>Talla:</b>
<b>TAD:</b>	<b>Perímetro abdominal:</b>
<b>Tratamientos previos:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tópicos: CE <input type="checkbox"/> Daivobet <input type="checkbox"/> El/Pr <input type="checkbox"/></li> <li>• Fototerapia: UVBBE <input type="checkbox"/> PUVA <input type="checkbox"/></li> <li>• Sistémico clásico: MTX <input type="checkbox"/> CsA <input type="checkbox"/> Acit <input type="checkbox"/></li> <li>• Biológicos: Inflix <input type="checkbox"/> Enbrel <input type="checkbox"/> Humira <input type="checkbox"/></li> <li>Stelara <input type="checkbox"/> Cosentix <input type="checkbox"/> Otezla <input type="checkbox"/></li> </ul>	<b>Tratamiento actual:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tópicos: CE <input type="checkbox"/> Daivobet <input type="checkbox"/> El/Pr <input type="checkbox"/></li> <li>• Fototerapia: UVBBE <input type="checkbox"/> PUVA <input type="checkbox"/></li> <li>• Sistémico clásico: MTX <input type="checkbox"/> CsA <input type="checkbox"/> Acit <input type="checkbox"/></li> <li>• Biológicos: Inflix <input type="checkbox"/> Enbrel <input type="checkbox"/> Humira <input type="checkbox"/></li> <li>Stelara <input type="checkbox"/> Cosentix <input type="checkbox"/> Otezla <input type="checkbox"/></li> </ul>
<b>Tratamiento de los últimos seis meses:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tópicos: CE <input type="checkbox"/> Daivobet <input type="checkbox"/> El/Pr <input type="checkbox"/></li> <li>• Fototerapia: UVBBE <input type="checkbox"/> PUVA <input type="checkbox"/></li> <li>• Sistémico clásico: MTX <input type="checkbox"/> CsA <input type="checkbox"/> Acit <input type="checkbox"/></li> <li>• Biológicos: Inflix <input type="checkbox"/> Enbrel <input type="checkbox"/> Humira <input type="checkbox"/></li> <li>Stelara <input type="checkbox"/> Cosentix <input type="checkbox"/> Otezla <input type="checkbox"/></li> </ul>	<b>Enfermedades inflamatorias pruriginosas concomitantes:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatitis Atópica <input type="checkbox"/></li> <li>• Eccema <input type="checkbox"/></li> <li>• Liquen plano <input type="checkbox"/></li> <li>• Otras <input type="checkbox"/></li> </ul>
<b>Comorbilidades:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Artropatía <input type="checkbox"/></li> <li>• Obesidad <input type="checkbox"/></li> <li>• DM <input type="checkbox"/></li> <li>• HTA <input type="checkbox"/></li> <li>• Fumador activo <input type="checkbox"/></li> <li>• Enf cardiovascular <input type="checkbox"/></li> <li>• Hígado graso <input type="checkbox"/></li> <li>• Enfermedad psiquiátrica <input type="checkbox"/></li> <li>• Insuficiencia renal <input type="checkbox"/></li> </ul>	<b>Otros antecedentes personales:</b>
<b>Tratamiento habitual:</b>	<b>Comentarios:</b>

## **11.11. ANEXO XI. HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL BIOBANCO**

### **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

**Título del estudio:** Prurito y dolor en pacientes con psoriasis moderada-grave: Prevalencia, relación con la gravedad y su implicación en la calidad de vida relacionada con la salud.

#### **1. INTRODUCCIÓN**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un trabajo de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Elda.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar. Lea esta hoja con atención y le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

#### **2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

#### **3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

La psoriasis es una enfermedad muy frecuente. Afecta de forma importante a la calidad de vida y esto se ve agravado por la sintomatología de las lesiones. A pesar de que ha sido poco estudiado, la psoriasis pica y duele y estos síntomas pueden agravar la percepción que el paciente tiene de la enfermedad. En este estudio se pretende conocer la frecuencia e intensidad del prurito y dolor en los pacientes con psoriasis moderada-grave y su relación con la gravedad de la enfermedad y la calidad de vida de los sujetos que la padecen.

Además cada vez hay más evidencia científica de la asociación de la psoriasis con otras enfermedades como la artritis, la diabetes, la hipertensión arterial, la obesidad, la enfermedad cardiovascular, la afectación hepática o renal y la enfermedad psiquiátrica. La detección precoz de estas patologías en nuestras consultas podría suponer un tratamiento y control precoces con la consiguiente mejoría de la salud del paciente.

El estudio se realizará dentro de la práctica clínica habitual y a parte de las exploraciones rutinarias se les pasará a los pacientes 4 sencillos cuestionarios para rellenar en la consulta, en una única visita.

No se modificará el tratamiento y los controles analíticos serán los que se precise por su medicación, teniendo en cuenta que, cuando se realice la pertinente extracción de sangre, se reservará un tubo

de 5 ml para la determinación analítica de marcadores que pueden estar relacionados con la sintomatología de la psoriasis. Esta muestra de sangre se enviará al Biobanco del Hospital General Universitario de Alicante para su procesado y custodia.

Se pretende incluir en el estudio a 150 participantes para que los datos sean extrapolables a la población.

El estudio no incluye ninguna intervención por lo que no supondrá perjuicio alguno para el paciente.

#### **4. CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

#### **5. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

**(4a) CONSENTIMIENTO INFORMADO  
ESCRITO**

(Modelo AEMPS. Puede utilizarse otro formato)

Título del estudio: Prurito y dolor en pacientes con psoriasis moderada-grave: Prevalencia, relación con la gravedad y su implicación en la calidad de vida asociada con la salud

Código del protocolo:

Versión: 1

fecha: 18 de febrero de 2016

EudraCT nº:

Promotor:

YO, D/a

En relación al estudio arriba indicado:

- Se me ha propuesto participar.
- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio y mi participación.
- He recibido suficiente información, se me ha respondido convenientemente y lo he entendido.

Y he hablado con el investigador, D/a

COMPRENDO:

- Que mi participación es voluntaria
- Que puedo retirarme del estudio:
  - 1º. Cuando quiera.
  - 2º. Sin tener que dar explicaciones.
  - 3º. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

ASÍ, PRESTO LIBREMENTE MI CONFORMIDAD PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO Y DOY MI CONSENTIMIENTO PARA EL ACCESO Y UTILIZACIÓN DE MIS DATOS EN LAS CONDICIONES DETALLADAS EN LA HOJA DE INFORMACIÓN.

Accedo a que las muestras de sangre o tejidos obtenidas para el estudio puedan ser utilizadas en el futuro para nuevos análisis relacionados con la enfermedad o fármacos del estudio no previstos en el protocolo actual (quedando excluidos los análisis genéticos, siempre y cuando no formen parte de los objetivos del estudio):  SÍ  NO

En

, a

de

de

Firma del paciente

Firma del investigador

(Este documento se firmará por duplicado, quedándose una el paciente y otra el investigador)



## 1. Identificación y descripción del procedimiento

Durante la intervención quirúrgica o la prueba diagnóstica a la que va a ser sometido se podrán tomar muestras de sus tejidos, sangre, así como fluidos (orina, esputo, saliva, etc) o microorganismos. El procedimiento que se le propone consiste en donar voluntariamente cualquier muestra biológica sobrante de la intervención o prueba a la que va a ser sometido a un biobanco de muestras biológicas, sin que ello suponga ningún riesgo añadido para su salud ni comprometa el correcto diagnóstico y tratamiento de su enfermedad. Dichas muestras biológicas excedentes podrán ser utilizados en proyectos de investigación biomédica que previamente sean aprobados por los comités externos, ético y científico, a los que está adscrito el biobanco.

Las muestras seguirán almacenadas en el biobanco hasta el fin de las existencias si no existe una revocación del presente consentimiento.

## 2. Objetivo

La finalidad del biobanco es recoger y almacenar muestras biológicas humanas para realizar proyectos de investigación biomédica o diagnósticos. Los resultados de dichos proyectos de investigación pueden derivar en el descubrimiento de nuevos métodos para el mejor diagnóstico de las enfermedades y de nuevas medicinas para tratarlas.

## 3. Condiciones de la donación

Usted no recibirá ninguna compensación económica ni otros beneficios materiales por donar sus muestras. Sin embargo, si las investigaciones que se realicen tuvieran éxito, podrán ayudar en el futuro a pacientes que tienen su misma enfermedad o padecen otras enfermedades similares.

Las muestras que usted dona no serán vendidas o distribuidas a terceros con fines comerciales, pero los costes de obtención, conservación y envío de las muestras se repercutirán, sin ánimo de lucro, a quienes las utilicen.

La donación de muestras no impedirá que usted o su familia puedan hacer uso de ellas siempre que estén disponibles, cuando así lo requieran. Debe saber que será prioritario el uso diagnóstico de la muestra que dona y que se garantizará un remanente de las muestras para este fin.

En caso de producirse un eventual cierre del biobanco o revocación de la autorización para su constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de las muestras estará a disposición en el registro nacional de biobancos para investigación biomédica, con el fin de que pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto de las muestras.

## 4. Consecuencias previsibles de su realización

Se podría dar la circunstancia de ser contactado/a con el fin de recabar nueva información sobre su situación o de tomar una nueva muestra que pudiera ser interesante en el desarrollo de la investigación biomédica, en cuyo caso volverá a ser informado/a de la situación y tendrá la libertad de participar o rechazar dicha participación. Por tal motivo, es importante que comunique al Servicio de Admisión del centro FUTUROS CAMBIOS DE DIRECCIÓN y números de TELÉFONO, ya que es la única vía para poder contactar con usted.

Es posible que se obtenga información relativa a su salud derivada del desarrollo de los proyectos de investigación y, en particular, datos genéticos con relevancia clínica. En este sentido, puede solicitar la información relativa a su salud derivada del estudio de las muestras donadas. Para ejercer este derecho, tiene a su disposición en el biobanco el correspondiente formulario de solicitud.

La información que se obtenga puede ser relevante también para sus familiares biológicos. Es decisión suya informarles – algo que nosotros le aconsejamos - con el fin de que, si ellos lo desean, puedan ser estudiados y valorar así cual es el riesgo personal y sus opciones de salud en un futuro.

Cuando esta información, según criterio médico, sea necesaria para evitar un grave perjuicio a la salud de sus familiares biológicos, previa consulta del comité asistencial, se les informará de ello.

## 5. Derecho de revocación del consentimiento

La decisión de donar sus muestras es totalmente voluntaria. Usted puede negarse a donarlas e incluso puede revocar su consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna repercusión en la atención médica que recibe en el Centro.

Si revoca el consentimiento que ahora presta, la parte de las muestras que no se hayan utilizado en la investigación, podrá decidir que sean destruidas o anonimizadas. Tales efectos no se extenderán a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hayan llevado a cabo antes de la revocación de su consentimiento.

## 6. Riesgos

El procedimiento que se le propone no supone ningún riesgo añadido para su salud ni compromete el correcto diagnóstico y tratamiento de su enfermedad, puesto que se trata de muestra sobrante de la intervención.

La donación de sangre apenas tiene efectos secundarios; lo más frecuente es la aparición de pequeños hematomas en las zonas de punción que desaparecen transcurridos 1 ó 2 días.

## 7. Protección de datos personales y confidencialidad

Los datos personales y de salud obtenidos de su historia clínica o equivalente serán incorporados y tratados en una base de datos que cumple con las garantías que establece la legislación sanitaria y sobre protección de datos de carácter personal.

La cesión a otros centros de investigación, públicos o privados, de sus muestras o de sus derivados, así como de la información contenida en las bases de datos vinculada a las mismas y a su estado de salud, se realizará mediante un procedimiento de disociación, esto es, suprimiendo la información personal que la identifica y sustituyéndola por un código.

Es posible que en el desarrollo de un proyecto de investigación se genere mucha información genética de sus muestras. Si los resultados fueran relevantes desde el punto de vista científico, la información obtenida, desligada de cualquier dato que pueda permitir su identificación por medios razonables, podría ser remitida para su inclusión en bases científicas y demás medios de difusión de contenido científico a los que tendrán acceso, con carácter restringido, investigadores científicos.

El biobanco en el que se custodiarán sus muestras forma parte de la Red Valenciana de Biobancos cuya coordinación es llevada a cabo por el Centro Superior de Investigación de Salud Pública de la Comunitat Valenciana.

Como consecuencia de lo anterior, el ente coordinador de la Red Valenciana de Biobancos, esto es, el Centro Superior de Investigación en Salud Pública de la Comunitat Valenciana, tendrá acceso a sus datos personales y a la información clínica asociada a la muestra donada voluntariamente, con el único fin de cumplir con las labores atribuidas a la Red Valenciana de Biobancos en virtud de la legislación vigente. En particular, el eventual acceso a sus datos personales por parte de la Red Valenciana de Biobancos tendrá como finalidad poder coordinar de la manera más eficiente posible desde el punto de vista científico la información obtenida por los biobancos adscritos a la Red Valenciana de Biobancos, mediante la gestión y coordinación del Sistema de Gestión de la Información de la Red Valenciana de Biobancos, así como la coordinación de las actividades desarrolladas por los biobancos, todo ello de acuerdo con la normativa aplicable.

Podrá ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, para lo cual tiene en el biobanco el correspondiente formulario de solicitud. En dicho escrito, deberá adjuntar copia de su DNI para que el Centro responsable de sus datos pueda comprobar su identidad.



Declaración de consentimiento

EJEMPLAR PARA EL DONANTE

D./D<sup>a</sup> ..... de ..... años de edad, con domicilio en.....,

DNI ..... y nº de SIP .....

D./D<sup>a</sup> ..... de ..... años de edad, con domicilio en.....,

DNI ..... en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad)

del paciente con DNI ..... y nº de SIP .....

DECLARO

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He sido informado por el profesional de salud abajo mencionado sobre la donación de muestras a un biobanco.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo.

He podido realizar observaciones y me han sido aclaradas todas las dudas que he planteado.

He comprendido que la donación de muestras a un biobanco es voluntaria y puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Que libre y voluntariamente acepto la realización de la donación voluntaria de:

Una/s muestra/s de sangre periférica.....

Que puedo incluir restricciones sobre el uso de las mismas:

CONSIENTO

Que el Hospital u otros centros de investigación, públicos o privados, utilicen mis datos y las muestras donadas en las condiciones establecidas en la hoja de información.

Que el ente coordinador de la Red Valenciana de Biobancos pueda acceder a mis datos, en la medida en que sea necesario y manteniendo siempre su confidencialidad.

A completar por el donante:

Fdo.: D./D<sup>a</sup> .....

DNI: .....

A completar por el profesional de salud:

Fdo.: D./D<sup>a</sup> .....

DNI: .....

Colegiado N°: .....

En condición de: .....

En Alicante ..... a ..... de ..... de 20.....



RED VALENCIANA DE BIOBANCOS

Declaración de consentimiento

EJEMPLAR PARA EL BIOBANCO

D./D<sup>a</sup> ..... de ..... años de edad, con domicilio en.....,

DNI ..... y nº de SIP .....

D./D<sup>a</sup> ..... de ..... años de edad, con domicilio en.....,

DNI ..... en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad)

del paciente con DNI ..... y nº de SIP .....

DECLARO

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He sido informado por el profesional de salud abajo mencionado sobre la donación de muestras a un biobanco.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo.

He podido realizar observaciones y me han sido aclaradas todas las dudas que he planteado.

He comprendido que la donación de muestras a un biobanco es voluntaria y puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Que libre y voluntariamente acepto la realización de la donación voluntaria de:

Una/s muestra/s de sangre periférica.....

Que puedo incluir restricciones sobre el uso de las mismas:

CONSIENTO

Que el Hospital u otros centros de investigación, públicos o privados, utilicen mis datos y las muestras donadas en las condiciones establecidas en la hoja de información.

Que el ente coordinador de la Red Valenciana de Biobancos pueda acceder a mis datos, en la medida en que sea necesario y manteniendo siempre su confidencialidad.

A completar por el donante:

Fdo.: D./D<sup>a</sup> .....

DNI: .....

A completar por el profesional de salud:

Fdo.: D./D<sup>a</sup> .....

DNI: .....

Colegiado N°: .....

En condición de: .....

En Alicante ..... a ..... de ..... de 20.....



RED VALENCIANA DE BIOBANCOS

Declaración de consentimiento

EJEMPLAR PARA EL CENTRO

D./D<sup>a</sup> ..... de ..... años de edad, con domicilio en.....,

DNI ..... y nº de SIP .....

D./D<sup>a</sup> ..... de ..... años de edad, con domicilio en.....,

DNI ..... en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad)

del paciente con DNI ..... y nº de SIP .....

DECLARO

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He sido informado por el profesional de salud abajo mencionado sobre la donación de muestras a un biobanco.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo.

He podido realizar observaciones y me han sido aclaradas todas las dudas que he planteado.

He comprendido que la donación de muestras a un biobanco es voluntaria y puedo revocar mi consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Que libre y voluntariamente acepto la realización de la donación voluntaria de:

Una/s muestra/s de sangre periférica.....

Que puedo incluir restricciones sobre el uso de las mismas:

CONSIENTO

Que el Hospital u otros centros de investigación, públicos o privados, utilicen mis datos y las muestras donadas en las condiciones establecidas en la hoja de información.

Que el ente coordinador de la Red Valenciana de Biobancos pueda acceder a mis datos, en la medida en que sea necesario y manteniendo siempre su confidencialidad.

A completar por el donante:

Fdo.: D./D<sup>a</sup> .....

DNI: .....

A completar por el profesional de salud:

Fdo.: D./D<sup>a</sup> .....

DNI: .....

Colegiado N°: .....

En condición de: .....

En Alicante ..... a ..... de ..... de 20.....



### Revocación del consentimiento

Revoco el consentimiento prestado en fecha ..... de ..... de .....  
y no deseo proseguir la donación voluntaria que doy con esta fecha por finalizada.

A completar por el donante:

Fdo.: D./D<sup>a</sup> .....  
DNI: .....

A completar por el profesional de salud:

Fdo.: D./D<sup>a</sup> .....  
DNI: .....  
Colegiado N<sup>o</sup>: .....  
En condición de: .....  
En ..... a ..... de ..... de 20.....

