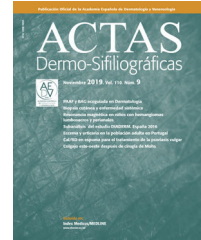




ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Epidemiología y distribución espacial de la psoriasis pustulosa generalizada en España: un análisis poblacional a nivel nacional basado en datos de ingresos hospitalarios (2016-2020)



T. Montero-Vilchez^a, M. Grau-Perez^{b,*} e I. Garcia-Doval^b

^a Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Unidad de Investigación, Fundación Piel Sana, Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV), Madrid, España

Recibido el 9 de septiembre de 2022; aceptado el 24 de septiembre de 2022

Disponible en Internet el 4 de octubre de 2022

PALABRAS CLAVE

Análisis espacial;
Epidemiología;
España;
Psoriasis;
Psoriasis pustulosa
generalizada

Resumen

Introducción: Existen datos epidemiológicos escasos sobre la psoriasis pustulosa generalizada (PPG). El objetivo de este estudio fue describir los casos hospitalizados de PPG en España y evaluar su distribución espacial en el país.

Métodos: Se realizó un estudio transversal utilizando la base de datos de altas hospitalarias del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) del Servicio Nacional de Salud. Se incluyeron los pacientes con un diagnóstico principal de psoriasis o un diagnóstico de PPG al alta hospitalaria entre 2016 y 2020. Se realizaron un análisis descriptivo de las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes ingresados con PPG y un análisis espacial a nivel provincial, evaluando la presencia de heterogeneidad geográfica y elaborando mapas de enfermedad.

Resultados: Se identificaron 744 pacientes con un diagnóstico de PPG y 949 casos de otras formas de psoriasis como diagnóstico principal. Los hospitalizados con PPG tenían una edad media de 62,2 años. La proporción de ingresos en la unidad de cuidados intensivos fue del 6,1% y la mortalidad del 4,8%. La tasa de incidencia global de PPG en el periodo de estudio fue de 3,18 casos nuevos hospitalizados por 1.000.000 de personas-año. La distribución espacial de las hospitalizaciones por PPG en España fue heterogénea, con mayores tasas en la región noroeste del país.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: merce.grau@equipo.aedv.es (M. Grau-Perez).

Conclusiones: Describimos las características de los pacientes hospitalizados con PPG en España y proporcionamos la primera aproximación cartográfica de la enfermedad en todo el país. Estos datos podrían ayudar a optimizar futuras investigaciones sobre esta enfermedad y apoyan la existencia de factores de riesgo genéticos o ambientales con una distribución geográfica desigual.

© 2022 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Spatial analysis;
Epidemiology;
Spain;
Psoriasis;
Generalized pustular
psoriasis

Epidemiology and Geographic Distribution of Generalized Pustular Psoriasis in Spain: A National Population-Based Study of Hospital Admissions from 2016 to 2020

Abstract

Introduction: Little has been published on the epidemiology of generalized pustular psoriasis (GPP). The aim of this study was to describe and analyze the geographic distribution of hospital admissions for GPP in Spain.

Methods: We performed a cross-sectional study using the hospital discharge database of the Spanish Basic Minimum Data Set (CMBD), which is a mandatory data set of all admissions to public hospitals in the country. We included patients with a primary diagnosis of psoriasis or GPP at discharge for the period 2016 to 2020. We performed a descriptive analysis of clinical and sociodemographic characteristics of patients admitted with GPP, a spatial analysis at the province level assessing the presence of geographic heterogeneity and a GPP disease map.

Results: We detected 949 diagnoses of psoriasis and 744 primary diagnoses of GPP. Mean age of patients admitted with GPP was 62.2 years. Intensive care unit admissions were ordered for 6.1% of patients and 4.8% died. The overall incidence rate of GPP among newly hospitalized patients during the study period was 3.18 cases per 1,000,000 person-years. The geographic distribution varied widely, with higher rates observed in the north-west of the country.

Conclusions: We describe the characteristics of GPP hospitalized patients in Spain and provide the first disease map for the country. The findings could help guide future research and suggest the possibility of genetic or environmental factors driving geographic differences.

© 2022 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La psoriasis pustulosa generalizada (PPG) es un tipo de psoriasis que se caracteriza por la aparición aguda de múltiples pústulas estériles y de un eritema generalizado, con síntomas sistémicos graves^{1,2}. Es una enfermedad poco frecuente pero que pone en peligro la vida del paciente y que a menudo requiere de un ingreso hospitalario³.

La PPG es diferente de otros tipos de psoriasis⁴. Se han relacionado 3 genes con esta enfermedad, entre ellos el que codifica para el antagonista del receptor de la interleucina 36, un miembro de la familia del dominio de reclutamiento de caspasas 14 y la subunidad sigma 3 del complejo proteico relacionado con el adaptador⁵. Sin embargo, representan menos del 30% de los casos de PPG, por lo que la variante genética en la mayoría de los pacientes sigue siendo desconocida¹. La interleucina más relacionada con la PPG es la IL-36 y se están desarrollando nuevos productos biológicos dirigidos contra ella para su tratamiento⁶. Sin embargo, su curso impredecible, su baja prevalencia y el escaso conocimiento de su etiopatogenia y epidemiología dificultan la realización de ensayos clínicos aleatorizados y el desarrollo de un algoritmo de tratamiento basado en la evidencia⁷.

Por ello, los objetivos de este estudio fueron describir las características epidemiológicas de la PPG en España,

describir los casos hospitalizados de PPG y evaluar su distribución espacial en el país.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal en el que se recogieron datos administrativos del Registro de Actividad de Atención Sanitaria Especializada, que contiene información sobre las altas hospitalarias del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) del Servicio Nacional de Salud. El CMBD es una base de datos creada por el Ministerio de Sanidad español que contiene la siguiente información de todos los registros de altas de los hospitales pertenecientes al Sistema Nacional de Salud: codificación del diagnóstico basada en la 10.^a revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) e información clínica, sociodemográfica y administrativa básica. Se trata de una fuente de datos uniforme que permite evaluar los procesos que requieren hospitalización y ha sido ampliamente utilizada con fines de investigación⁸⁻¹¹.

En este estudio se incluyeron aquellos pacientes con un diagnóstico al alta hospitalaria de PPG o con un diagnóstico principal de otras formas de psoriasis (Tabla S1). Se excluyeron los pacientes con un diagnóstico principal de psoriasis artropática. Las variables incluidas fueron el año del alta hospitalaria, la provincia, el sexo, la edad, el lugar de

Tabla 1 Datos epidemiológicos que comparan las hospitalizaciones por psoriasis pustulosa generalizada con otras formas de psoriasis

| | Hospitalizaciones por psoriasis pustulosa generalizada (n = 744) | Hospitalizaciones por otras formas de psoriasis (n = 949) | p ^a |
|---|--|---|----------------|
| <i>Características sociodemográficas</i> | | | |
| Edad (años) | 62,2 (20,5) | 58 (19,2) | < 0,001 |
| Sexo (femenino, %) | 382 (51,3) | 370 (39) | < 0,001 |
| <i>Características clínicas</i> | | | |
| Admisión en el Servicio de Dermatología (sí, %) | 121 (16,3) | 407 (42,9) | < 0,001 |
| Admisión en UCI (sí, %) | 45 (6,1) | 13 (1,4) | < 0,001 |
| Mortalidad | 36 (4,8) | 14 (1,5) | < 0,001 |
| Readmisión (sí, %) | 173 (23,3) | 152 (16) | < 0,001 |

Los datos continuos se expresan como media (desviación estándar) y los datos categóricos como frecuencias absolutas (relativas).

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

^a Valor de p después de utilizar la prueba t de Student para comparar las variables continuas y la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según corresponda, para comparar los datos categóricos.

residencia, el diagnóstico principal o el diagnóstico secundario, el servicio encargado del paciente durante el periodo de ingreso, las necesidades de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), el tipo de alta (alta a domicilio, traslado a otro hospital o fallecimiento) y el reingreso.

En el análisis descriptivo, las variables cualitativas se expresaron como distribuciones de frecuencias absolutas (relativas) y las variables continuas se expresaron como medias \pm desviaciones estándar. Se utilizó la prueba de la ji cuadrado para comparar las características categóricas y la prueba t de Student para comparar los datos continuos. La prueba de Cochran-Armitage se utilizó para evaluar la tendencia de las hospitalizaciones por PPG. La significación estadística se definió con una $p < 0,05$ de 2 colas. Se utilizó Stata[®] 17 para los análisis estadísticos¹².

Las tasas de incidencia bruta de las hospitalizaciones por PPG entre 2016 y 2020 se calcularon sumando el recuento total de casos en el periodo de estudio y dividiéndolo por la población española de mitad de año de 2018 (datos disponibles públicamente en el Instituto Nacional de Estadística¹³), para obtener estimaciones de hospitalizaciones por 1.000.000 de personas-año para el país y para cada provincia. En los casos en los que un paciente requirió reingreso, solo se contabilizó una vez.

Para realizar el análisis espacial de los casos de PPG, se consideró el nivel provincial como unidad espacial de análisis. España está dividida en 50 provincias, y como la PPG es una enfermedad poco frecuente, esperábamos recuentos pequeños para muchas de las unidades espaciales. La distribución cartográfica de la enfermedad se evaluó con un suavizado empírico de Bayes para tener en cuenta la inestabilidad de la varianza en las zonas con recuentos pequeños. Se elaboraron mapas de cajas (box maps) para identificar posibles valores atípicos con un valor bisagra de 3, es decir, aquellos que presentaran tasas inferiores al percentil 25 menos 3 veces el rango intercuartílico (IQR) o tasas superiores al percentil 75 + 3x IQR. Para evaluar si la distribución de los casos en toda España podía explicarse por el azar o si había evidencia de una estructura espacial en los datos, se analizó la presencia de autocorrelación espacial global utilizando la I de Moran en los datos de incidencia bruta.

Para ello, se creó una matriz de pesos espaciales de primer orden basada en la contigüidad, en la que las provincias que compartían bordes o esquinas se consideraban vecinas (contigüidad tipo Queen). La evidencia estadística se evaluó mediante pseudovalores p utilizando los procedimientos de permutación del software GeoDa[®] con 999 permutaciones.

Resultados

Entre 2016 y 2020 hubo 744 hospitalizaciones con un diagnóstico de PPG y 949 casos con un diagnóstico principal de otras formas de psoriasis en España. Las características de las hospitalizaciones por PPG se describen en la [tabla 1](#). La edad media de hospitalización fue de 62,2 (desviación típica 20,5) años, con una distribución similar entre sexos. El 16,3% de los casos de PPG estuvieron a cargo del servicio de dermatología. La proporción de ingresos en UCI fue del 6,1% y la mortalidad del 4,8%. El 23,3% de todas las hospitalizaciones por PPG fueron reingresos.

En comparación con otras formas de psoriasis ([tabla 1](#)), los pacientes con PPG eran mayores (62,2 vs. 58,6 años, $p < 0,001$) y más frecuentemente mujeres (51,3 vs. 39%, $p < 0,001$). En cuanto al servicio responsable durante el ingreso, fue menos frecuente que los pacientes con PPG estuvieran a cargo de Dermatología que si el diagnóstico principal fueron otras formas de psoriasis (16,3 vs 42,9%, $p < 0,001$). La proporción de pacientes que necesitó ingreso en UCI (6,1 vs. 1,4%), reingreso (23,3 vs. 16,0%) y que falleció (6,1 vs. 1,4%) fue mayor en los pacientes con PPG ($p < 0,001$). Se observó una tendencia lineal creciente en el porcentaje de ingresos por PPG durante el periodo de evaluación: 31,1% en 2016 vs. 58,8% en 2020 ($p < 0,001$).

La tasa de incidencia global de nuevas hospitalizaciones por PPG en el periodo de estudio fue de 3,18 casos por 1.000.000 de personas-año. La incidencia de PPG por provincia en todo el país se muestra en la [figura 1A](#), donde se observaron unos valores elevados en las regiones del noroeste y el centro del país, y en la provincia sureña de Sevilla. Se identificó una zona de mayor riesgo en la región noroeste del país, especialmente en las provincias de

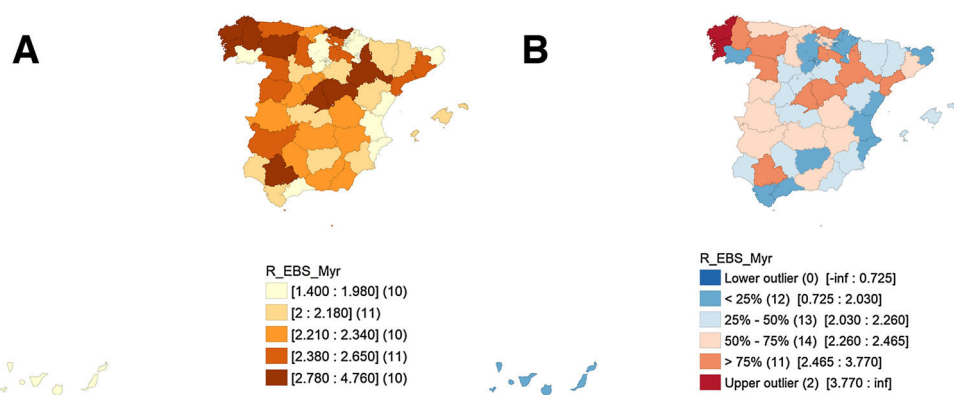


Figura 1 A) Mapa coroplético que muestra las tasas de pacientes con psoriasis pustulosa generalizada (PPG) ingresados, por cada 1.000.000 de personas-año entre 2016 y 2020 en España. B) Mapa coroplético de caja (box map) que muestra la distribución espacial de los pacientes ingresados por PPG en España con identificación de valores atípicos (2016-2020).

Nota: Mapa de cajas (box map) realizado con un valor de bisagra de 3. Esto identifica los valores atípicos inferiores (Lower outlier) como aquellos que presentan tasas inferiores al percentil 25 menos $3 \times IQR$ y como valores atípicos superiores (Upper outlier) aquellos que presentan tasas superiores al percentil 75 + $3 \times IQR$. Mapas realizados con el software GeoDa.

Pontevedra y A Coruña (fig. 1B). Los hallazgos apoyan la existencia de heterogeneidad espacial en la distribución de los casos en toda España. El coeficiente I de Moran global indicó una agrupación positiva con las tasas de incidencia brutas ($I = 0,20$, pseudovalor $p = 0,012$), lo que significa que los casos estaban más agrupados espacialmente de lo que se esperaba por azar y las provincias vecinas tendían a tener incidencias más similares que las provincias distantes.

Discusión

Entre 2016 y 2020 se produjeron 744 hospitalizaciones por PPG en España, lo que representa el 43% de todas las hospitalizaciones por psoriasis. El ingreso en UCI y la proporción de mortalidad fueron mayores en los casos de PPG que en otras formas de psoriasis. La tasa de incidencia global de PPG fue baja y la distribución por provincias fue heterogénea, siendo la incidencia mayor en el noroeste de España.

Este es el primer estudio que proporciona datos epidemiológicos a nivel nacional en España sobre las hospitalizaciones por PPG. Dado que la PPG es una enfermedad grave, se espera que la mayoría de los pacientes sean hospitalizados, por lo que este estudio podría reflejar la incidencia de la PPG en España. Sin embargo, este estudio tiene algunas limitaciones, ya que las variables se recogieron del CMBD, una base de datos que obtiene información de los informes de alta hospitalaria, que puede tener algunos errores. Además, solo recoge información de los pacientes ingresados en el hospital, lo que podría producir un sesgo de selección debido a los diferentes criterios de ingreso en las distintas comunidades. La comparación con otras formas de psoriasis también podría estar sesgada, ya que, si bien es probable que la mayoría de los casos de PPG hayan sido ingresados en el hospital, es poco probable que aquellos con diagnóstico de psoriasis sean representativos de la población psoriásica general.

Nuestro estudio respalda que la incidencia de PPG es baja, de acuerdo con las publicaciones de otros países. La

incidencia hallada en este estudio (3,18 pacientes hospitalizados por millón al año) fue mayor que en otra población caucásica (Francia, 0,64 casos por millón al año)¹⁴. De acuerdo con informes anteriores, la PPG fue más frecuente en las mujeres⁷, mientras que la edad media de los participantes en nuestro estudio fue 10 años mayor que en los informes anteriores¹⁴.

Además, este estudio refleja que la PPG es una enfermedad grave, ya que las necesidades de UCI y la mortalidad fueron mayores que en otros tipos de psoriasis hospitalizada. Estos marcadores de gravedad de la enfermedad fueron mayores que los comunicados anteriormente en un estudio que incluía a 71 pacientes hospitalizados con PPG¹⁵, en el que la proporción de ingresos en UCI fue del 0,04% y la mortalidad del 0,03%. En cuanto a los reingresos, el 23% de las hospitalizaciones representaron reingresos, sin poder comparar con otros estudios. También se observó un aumento progresivo en el porcentaje de hospitalizaciones por PPG (31,1% de todas las hospitalizaciones por psoriasis en 2016 vs. 58,8% en 2020, $p < 0,001$), que podría deberse a un mayor número de hospitalizaciones por PPG o a un menor número de hospitalizaciones por otras formas de psoriasis.

Este estudio refleja que la distribución espacial de PPG en el país fue heterogénea, con las tasas más altas en el noroeste de España. La prevalencia de la PPG es diferente en todo el mundo, y en algunos países se han realizado estudios a escala nacional^{14,16}, pero no hemos encontrado estudios espaciales que evalúen la incidencia de PPG a nivel de áreas pequeñas^{17,18}. Conocer cómo afecta la PPG a diferentes regiones podría ser la base para futuros estudios que evalúen el papel de los factores de riesgo genéticos y/o ambientales en el desarrollo de PPG.

En conclusión, describimos la incidencia y las características de las hospitalizaciones por PPG en España y proporcionamos la primera aproximación cartográfica de la enfermedad en todo el país. Estos datos podrían ayudar a optimizar futuras investigaciones sobre esta enfermedad, reforzando la posible existencia de factores de riesgo genéticos o ambientales con una distribución geográfica desigual.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Este trabajo se ha realizado gracias a la beca Juan de Azúa, concedida por la Fundación Piel Sana de la Academia Española de Dermatología y Venereología.

Bibliografía

- Romiti R, Hirayama A, Arnone M, Magalhaes RF. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch). *An Bras Dermatol*. 2022;97:63–74.
- Choon SE, Navarini AA, Pinter A. Clinical course and characteristics of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23 Suppl 1:21–9.
- Zheng M, Jullien D, Eyerich K. The prevalence and disease characteristics of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23 Suppl 1:5–12.
- Marrakchi S, Puig L. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23 Suppl 1:13–9.
- Wang H, Jin H. Update on the aetiology and mechanisms of generalized pustular psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2021;31:602–8.
- Krueger J, Puig L, Thaci D. Treatment options and goals for patients with generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23 Suppl 1:51–64.
- Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: A review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:1645–51.
- Sanchis-Sanchez E, Sanchez-Lorente M, Salvador-Palmer R, Cibrán R, Collado Ruiz J. [The Hospital Admission Register (CMBD) use for the analysis of hospital acquired pressure ulcer at the region of Valencia (2012-2015)] Spanish. *Rev Esp Salud Publica*. 2019;93:e201904015.
- Otero Puime Á, Gutiérrez-Misis A, Toledo-Bartolomé D, Sáez-López P, Gómez-Campelo P, Ojeda-Thies C, et al. [The Spanish National Hip Fractures Registry (RNFC) and the Minimum Basic Data Set (CMBD) are useful for research on hip fractures: Comparison of two registries] Spanish. *Rev Esp Salud Publica*. 2021;95:e202111195.
- Velasco-Tirado V, Alonso-Sardón M, Cosano-Quero A, Romero-Alegria Á, Sánchez-Los Arcos L, López-Bernus A, et al. Life-threatening dermatoses: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *PLoS One*. 2018;13:e0198582.
- Romani Vidal A, Fernandez-Martinez B, Herrador Z, Leon Gomez I, Gomez Barroso D. Spatial and temporal trends of Mediterranean spotted fever in Spain, 2005-2015. *Ticks Tick Borne Dis*. 2020;11:101353.
- StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 17*. College Station, TX: StataCorp LLC; 2021.
- Instituto Nacional de Estadística. INEbase. Estadísticas territoriales. Demografía y población. Madrid: INE; 2021 [consultado 26 Feb 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/dynInfo/Infografia/Territoriales/galeriaCapitulo.html?capitulo=4334>.
- Augey F, Renaudier P, Nicolas JF. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): A French epidemiological survey. *Eur J Dermatol*. 2006;16:669–73.
- Hanna ML, Singer D, Bender SD, Valdecantos WC, Wu JJ. Characteristics of hospitalizations and emergency department visits due to generalized pustular psoriasis in the United States. *Curr Med Res Opin*. 2021;37:1697–703.
- Ohkawara A, Yasuda H, Kobayashi H, Inaba Y, Ogawa H, Hashimoto I, et al. Generalized pustular psoriasis in Japan: two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. *Acta Derm Venereol*. 1996;76:68–71.
- Miyachi H, Konishi T, Kumazawa R, Matsui H, Shimizu S, Fushimi K, et al. Treatments and outcomes of generalized pustular psoriasis: A cohort of 1516 patients in a nationwide inpatient database in Japan. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86:1266–74.
- Duarte GV, Esteves de Carvalho AV, Romiti R, Gaspar A, Gomez de Melo T, Soares CP, et al. Generalized pustular psoriasis in Brazil: A public claims database study. *JAAD Int*. 2022;6:61–7.