

**TIPO DE ARTÍCULO**

CASO PARA EL DIAGNÓSTICO

**TÍTULO**

Tumor anexial incidental en una localización inusual

**TÍTULO EN INGLÉS**

Incidental adnexal tumour in an unusual location

**AUTORES**

M. Fernández-Parrado MD (1), Paula Rodríguez-Jiménez MD (1), Alejandro Pasco-Peña (2)

**INSTITUCIÓN**

1. Hospital Universitario de Navarra, Departamento de Dermatología
2. Hospital Universitario de Navarra, Departamento de Anatomía Patológica

**AUTOR POR CORRESPONDENCIA**

Miriam Fernández-Parrado

C/Irunlarrea N8, Centro de Especialidades Príncipe de Viana (Hospital Universitario de Navarra), 31008 Pamplona, Navarra, Spain

[Miriam.fernandez.parrado@navarra.es](mailto:Miriam.fernandez.parrado@navarra.es)

# Evaluación de la Mortalidad en Pacientes con Psoriasis en Placas e Hidradenitis Supurativa: Impacto del Tratamiento Biológico.

## RESUMEN

**Antecedentes y objetivos:** La psoriasis en placas (Pso) y la hidradenitis supurativa (HS) son enfermedades inflamatorias crónicas asociadas a múltiples comorbilidades, incluidas las cardiovasculares, que pueden influir negativamente en la supervivencia. El objetivo de este estudio es analizar la mortalidad en pacientes con Pso e HS en comparación con la población general y entre sí, evaluando además el impacto del tratamiento biológico sobre la misma.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo basado en datos de historias clínicas electrónicas extraídos de la plataforma TriNetX. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de Pso o HS, tratados o no con fármacos biológicos, y se compararon con cohortes de población general y entre sí. Las cohortes se emparejaron mediante propensity score matching (PSM) y se ajustaron por edad, sexo y comorbilidades que pueden influir en mortalidad como tabaco, diabetes, hiperlipemia, hipertensión, obesidad y sobrepeso, enfermedad cardiovascular, embolismo pulmonar, trombosis venosa, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular. Se determinó la incidencia de muertes, mediante el riesgo relativo (RR) y el hazard ratio (HR), con sus intervalos de confianza (IC) 95%, a 10 años de seguimiento.

**Resultados:** Tras el ajuste, se analizaron 76.191 pacientes con Pso y 52.354 con HS. En comparación con la población general, los pacientes con Pso presentaron un mayor riesgo de mortalidad (RR 2,25; IC 95%: 2,18–2,32; HR 2,02; IC 95%: 1,95–2,08), observándose una reducción significativa en los tratados con biológicos (RR 0,76; IC 95%: 0,70–0,83; HR 0,62; IC 95%: 0,57–0,67). De forma similar, los pacientes con HS también mostraron un mayor riesgo de mortalidad (RR 2,25; IC 95%: 2,14–2,37; HR 2,28; IC 95%: 2,16–2,40), con una reducción en los tratados con biológicos (RR 0,80; IC 95%: 0,65–0,99; HR 0,62; IC 95%: 0,49–0,77). Comparados con Pso, los pacientes con HS presentaron un mayor riesgo de mortalidad (HR 1,16; IC 95%: 1,11–1,22). También lo mostraron los pacientes con HS con biológicos frente a los pacientes con Pso con biológicos con un RR de 1,30 (1,00–1,68) y un HR de 1,45 (1,12–1,90).

**Conclusiones:** La Pso y la HS se asocian a un incremento en la mortalidad, que parece reducirse con el uso de tratamientos biológicos. El abordaje precoz e integral de ambas enfermedades, con control de la inflamación y manejo de comorbilidades, puede mejorar la supervivencia.

**Palabras claves:** psoriasis, hidradenitis supurativa, mortalidad, biológicos, TriNetX

## Assessment of Mortality in Patients with Plaque Psoriasis and Hidradenitis Suppurativa: Impact of Biologic Therapy.

### Introducción

La psoriasis en placas (Pso) y la hidradenitis supurativa (HS) son enfermedades inflamatorias crónicas que afectan más allá de la piel, asociándose con diversas comorbilidades sistémicas. En el caso de la Pso, diversos estudios han demostrado un aumento de la mortalidad en comparación con la población general, con una reducción estimada de la esperanza de vida de aproximadamente cinco años (1,2). Sin embargo, persiste la incertidumbre sobre si este exceso de mortalidad se debe a la propia enfermedad, a sus comorbilidades o a los tratamientos utilizados.

Respecto a la enfermedad en sí, se ha propuesto que la inflamación crónica podría constituir un factor independiente de riesgo de mortalidad. Algunos estudios muestran un incremento en la mortalidad en pacientes con mayor duración de la enfermedad (3) o con formas moderadas a graves, pero no en aquellos con enfermedad leve, tras ajustar por factores de riesgo cardiovascular (CV) conocidos (4). Asimismo, un índice de inflamación sistémica elevado (Systemic Immune-inflammation Index, SII) se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con Pso (5).

Por otro lado, las comorbilidades juegan un papel destacado. Los pacientes con Pso presentan una mayor prevalencia de enfermedades CV, síndrome metabólico (SMet), trastornos psiquiátricos, enfermedades pulmonares y renales, cáncer y otras enfermedades autoinmunes (1). Comorbilidades como la obesidad, hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus y enfermedad CV han demostrado contribuir de forma significativa al incremento de la mortalidad en estos pacientes (3,6). La presencia del SMet en pacientes con Pso incrementa aún más el riesgo de mortalidad (7), tanto por todas las causas como por enfermedad CV (3). No obstante, algunos estudios no encuentran diferencias en mortalidad cuando se ajusta por edad, sexo y comorbilidades en pacientes sin SMet (7,8).

En relación con los tratamientos, ciertos trabajos sugieren que el uso de fármacos biológicos podría asociarse con una menor mortalidad en pacientes con Pso, con HR en torno a 0,54 (2).

En el caso de la HS, los datos sobre su impacto en la mortalidad son más escasos y contradictorios. Algunos estudios muestran un mayor riesgo de muerte en comparación con la población general e incluso respecto a pacientes con Pso

(9,10), especialmente en fumadores (11). Un estudio realizado en población finlandesa informó de una reducción de 15 años en la esperanza de vida en pacientes con HS frente a controles, y de 10 años frente a pacientes con Pso (12). Sin embargo, otros trabajos han identificado un incremento de la mortalidad solo en pacientes con HS con comorbilidades específicas (13). El efecto del tratamiento biológico sobre la mortalidad en HS sigue sin esclarecerse.

Ante este contexto, planteamos un estudio basado en datos de vida real con el objetivo de analizar el riesgo de mortalidad en pacientes con Pso e HS, en comparación con la población general y entre ambas patologías, así como evaluar el posible efecto de los tratamientos biológicos sobre dicho riesgo.

## **Material y métodos**

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo utilizando la plataforma TriNetX, una red colaborativa global de datos de práctica clínica (Real World Data, RWD). Esta herramienta está diseñada para facilitar la investigación clínica a través del análisis de grandes volúmenes de datos de salud. Tiene acceso a datos anonimizados y estandarizados de 131 organizaciones sanitarias distribuidas en 17 países, lo que supone información de más de 200 millones de pacientes.

Se definieron diez cohortes de pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con seguimiento entre enero de 2013 y enero de 2023. Las cohortes de control incluyeron pacientes con al menos una visita médica registrada seis meses antes y tres meses después del evento índice (definido como la primera exploración física; CIE-10: Z00). Se excluyeron aquellos con diagnóstico de Pso (CIE-10: L40.0) o HS (CIE-10: L73.2) en las cohortes de comparación con los pacientes Pso o HS respectivamente, así como pacientes fallecidos antes del evento índice (CIE-10: R99).

Las cohortes de exposición incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de Pso o HS, con al menos una visita médica tres meses después de la primera documentación del diagnóstico (evento índice). Estas cohortes se subdividieron en función del uso o no de tratamiento biológico. Se consideró como tratamiento biológico la exposición a inhibidores del TNF, IL-12/23, IL-23 o IL-17.

Para minimizar el sesgo de selección, las cohortes fueron emparejadas mediante propensity score matching (PSM) en una proporción 1:1. Las variables de ajuste incluyeron edad, sexo y comorbilidades potencialmente asociadas a mayor riesgo de mortalidad: tabaquismo, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad/sobrepeso, enfermedad cardiovascular (ECV), embolismo pulmonar, trombosis venosa, cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. También se calculó el índice de comorbilidad de Charlson (CCI).

La variable principal fue la mortalidad por cualquier causa (CIE-10: R99), con una ventana de seguimiento de 10 años desde el evento índice. Se calcularon HR mediante análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y prueba log-rank, así como RR e intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La significación estadística se estableció con un valor de  $p < 0,01$ . El análisis se llevó a cabo con las herramientas estadísticas incorporadas en la propia plataforma TriNetX.

Con el objetivo de analizar la mortalidad en pacientes con HS y estimar las probabilidades de supervivencia, se empleó el análisis Kaplan-Meier. Este análisis devuelve parámetros como el Hazard Ratio (HR) (CI del 95%), el número de pacientes que presentan el outcome, es decir, haber fallecido, porcentaje de supervivencia y la prueba de long-rank test.

## Resultados

La búsqueda en la red TriNetX permitió identificar un total de 6.538.180 pacientes para la cohorte control frente a HS y 6.514.482 para la cohorte control frente a Pso. Se seleccionaron 52.354 pacientes con HS, de los cuales 2.434 recibieron tratamiento biológico y 49.920 no lo habían recibido. En cuanto a Pso, se identificaron 76.191 pacientes, de los cuales 10.545 fueron tratados con biológicos y 65.646 no tratados.

En la Tabla 1 se detallan las características basales de las cohortes de Pso y HS, antes y después del ajuste mediante PSM. Antes del emparejamiento, los pacientes con HS eran más jóvenes, presentaban mayor proporción de mujeres y mostraban mayor carga de comorbilidades metabólicas en comparación con los pacientes con Pso. Los pacientes con Pso e HS tenían más comorbilidades que la población general. Tras el ajuste, ambas cohortes quedaron equilibradas respecto a edad, sexo y comorbilidades. El índice de comorbilidad de Charlson fue más alto en pacientes con HS (0,68) y Pso (0,54), comparado con la población general (0,30).

Los análisis de supervivencia, mostrados en la Tabla 2, revelaron que los pacientes con Pso presentaron un riesgo significativamente mayor de mortalidad frente a la población general (RR 2,25; IC 95%: 2,18–2,32; HR 2,02; IC 95%: 1,95–2,08). El tratamiento biológico se asoció con una reducción significativa del riesgo de mortalidad en estos pacientes (RR 0,76; IC 95%: 0,70–0,83; HR 0,62; IC 95%: 0,57–0,67).

De forma similar, los pacientes con HS mostraron un mayor riesgo de mortalidad en comparación con la población general (RR 2,25; IC 95%: 2,14–2,37; HR 2,28; IC 95%: 2,16–2,40). El tratamiento biológico también redujo el riesgo de mortalidad en esta población (RR 0,80; IC 95%: 0,65–0,99; HR 0,62; IC 95%: 0,49–0,77), si bien el efecto fue menos marcado que en los pacientes con Pso.

Al comparar entre enfermedades, los pacientes con HS presentaron un riesgo de mortalidad mayor que los pacientes con Pso (HR 1,16; IC 95%: 1,11–1,22), aunque el RR no alcanzó significación estadística (RR 1,01; IC 95%: 0,97–1,06). Esta diferencia se acentuó en las cohortes tratadas con biológicos: los pacientes con HS presentaron un mayor riesgo de mortalidad que los pacientes con Pso tratados con biológicos (RR 1,30; IC 95%: 1,00–1,68; HR 1,45; IC 95%: 1,12–1,90).

En la figura 1 podemos ver representados los HR del riesgo de mortalidad de las distintas cohortes ajustadas de pacientes con Pso, HS con y sin tratamiento biológico y población general.

## Discusión

Nuestros resultados confirman un incremento en la mortalidad tanto en pacientes con psoriasis en placas (Pso) como con hidradenitis supurativa (HS) en comparación con la población general, en línea con estudios previos (1,2,9,11). En el caso de la Pso, se observó un riesgo de mortalidad aproximadamente dos veces superior (RR 2,25), incluso tras ajustar por edad, sexo y comorbilidades CV. De forma llamativa, los pacientes con HS, presentaron un riesgo de mortalidad frente a la población general idéntico (RR 2,25), a pesar de que estos enfermos suelen presentar una mayor carga comórbida. Como se ha comentado antes, para el análisis se aplicó un ajuste multivariable, incluyendo las principales comorbilidades asociadas a mortalidad. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la inflamación crónica podría contribuir al exceso de mortalidad observado en ambas enfermedades (3,5).

Ante la ausencia de variables directas sobre la actividad de la enfermedad en la plataforma TriNetX, se utilizó el uso de biológicos como marcador subrogado de enfermedad moderada-grave. Aun así, los pacientes tratados con biológicos presentaron un menor riesgo de mortalidad en comparación con aquellos que no recibieron biológicos, quienes probablemente incluyen también casos leves, con un impacto más marcado en Pso. Esto podría indicar que, a pesar de ser pacientes con formas graves de la enfermedad, el tratamiento biológico permite un mejor control de la inflamación sistémica, más en Pso que en HS, lo que se alinea con estudios previos (2,7). No obstante, deben considerarse otros factores de confusión potenciales no analizados, como el mayor acceso a recursos sanitarios, un seguimiento más estrecho o diferencias en nivel socioeconómico en pacientes candidatos a terapia biológica, especialmente en determinados sistemas de salud. Además, el uso de biológicos podría reflejar tanto mayor gravedad como mayor calidad asistencial, lo que impide establecer una relación causal directa.

En pacientes con HS, también se observó una reducción significativa de la mortalidad con biológicos, aunque menos pronunciada. Esta diferencia podría estar relacionada con múltiples factores, incluyendo una menor eficacia terapéutica global, posible retraso en el acceso a tratamientos, o una mayor carga comórbida en esta población (10,13). Al comparar directamente ambas patologías, los pacientes con HS mostraron un mayor riesgo de mortalidad que los de Pso (HR 1,16), diferencia que se acentuó (HR 1,45) en los pacientes tratados con biológicos. Estos datos coinciden con informes previos que indican una mayor reducción en la esperanza de vida en HS respecto a Pso (12).

Cabe destacar que, tras el ajuste por comorbilidades, la diferencia de mortalidad se mantuvo, lo que sugiere que la inflamación sistémica y posiblemente otros factores no captados por las bases de datos (factores socioeconómicos, retrasos diagnósticos, acceso desigual al tratamiento, adherencia, etc.) podrían

desempeñar un papel clave. Además, resaltan la necesidad de un manejo integral de las comorbilidades asociadas, que fueron más frecuentes en los pacientes con Pso y HS en comparación con la población general, lo que en condiciones normales, aumentaría aún más el riesgo de mortalidad de lo que muestran nuestros datos ajustados.

Entre las fortalezas del estudio destaca el uso de datos de práctica clínica, el elevado tamaño muestral y el ajuste por múltiples variables relevantes. Sin embargo, el diseño retrospectivo, la falta de información sobre la gravedad, causas específicas de muerte y factores socioeconómicos o de acceso a tratamientos, condicionan la interpretación de los resultados.

Pese a estas limitaciones, nuestros hallazgos aportan evidencia sobre el exceso de mortalidad en pacientes con Pso e HS, y sugieren una asociación entre el tratamiento biológico y una menor mortalidad en Pso e HS, pero sin poder confirmar relación causal. Refuerzan la importancia de un abordaje integral centrado en el control de la inflamación y en la optimización del manejo de comorbilidades y factores de riesgo modificables.

### **Conclusiones**

Este estudio, basado en datos de práctica clínica y, confirma que tanto la psoriasis en placas (Pso) como la hidradenitis supurativa (HS) se asocian a un incremento significativo de la mortalidad respecto a la población general, incluso tras ajustar por edad, sexo y comorbilidades cardiovasculares.

El tratamiento con fármacos biológicos se asoció a una reducción del riesgo de mortalidad en ambas patologías, con un efecto más marcado en los pacientes con Pso. Este hallazgo respalda el posible papel de la inflamación sistémica como factor contribuyente al exceso de mortalidad y sugiere que una modulación inmunológica eficaz podría tener un impacto favorable en la supervivencia. Sin embargo, esta asociación debe interpretarse con cautela, ya que no puede descartarse la influencia de factores de confusión como el acceso a cuidados sanitarios, la adherencia terapéutica o el perfil socioeconómico de los pacientes tratados. Además, la ausencia de información sobre la gravedad clínica y el tipo de biológico limita la generalización de los hallazgos.

En conjunto, estos resultados subrayan la necesidad de implementar estrategias de abordaje precoz e integral, orientadas al control efectivo de la inflamación sistémica y a la identificación y tratamiento de las comorbilidades asociadas.. Estas estrategias podrían contribuir a mejorar la supervivencia en ambas enfermedades.

### **Referencias**

1. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2007;143(12):1493–9.

2. Riaz S, Emam S, Wang T, Gniadecki R. Negative impact of comorbidities on all-cause mortality of patients with psoriasis is partially alleviated by biologic treatment: a real-world case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91:43–50.
3. Si Z, Zhao H, Ying J. Interaction effect of psoriasis and cancer on the risk of all-cause mortality: a prospective cohort study of NHANES data. *Indian J Dermatol*. 2024;69:317–27.
4. Kan J, Chen Q, Tao Q, Wu L, Wang D, Jiang Z, et al. Prospective evaluation of cardiovascular risk and mortality in patients with psoriasis: an American population-based study. *Exp Dermatol*. 2024;33:e15010.
5. Zhao Y, Bai YP, Li LF. Association between systemic immune-inflammation index and psoriasis, psoriasis comorbidities, and all-cause mortality: a study based on NHANES. *Immun Inflamm Dis*. 2024;12:e70050.
6. Wei Z, Nie G, Sadik CD, Shan D. Associations between body mass index and all-cause mortality among individuals with psoriasis: results from the NHANES database retrospective cohort study. *Front Nutr*. 2024;11:1407454. doi:10.3389/fnut.2024.1407454
7. Kong X, Wang W. Synergistic effect of psoriasis and metabolic syndrome on risk of all-cause and cardiovascular mortality in US adults: a nationwide cohort study. *Clin Exp Dermatol*. 2024;00:1–7.
8. Kwon OC, Lee SY, Chun J, Han K, Kim Y, Kim R, et al. Risk of all-cause and cause-specific mortality associated with immune-mediated inflammatory diseases in Korea. *Front Med*. 2023;10:1185300.
9. Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR. Risk of major adverse cardiovascular events and all-cause mortality in patients with hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):429–34.
10. Rohan TZ, Hafer R, Duong T, Dasgupta R, Yang S. Hidradenitis suppurativa is associated with an increased risk of adverse cardiac events and all-cause mortality. *J Clin Med*. 2025;14:1110.
11. Kohorst JJ, Ghanavatian S, Davis MD, Weaver AL, Schleck CD, Swanson DL. Long-term risk of death in patients with hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol*. 2023;62(5):631–6.
12. Tiri H, Jokelainen J, Timonen M, Tasanen K, Huilaja L. Reduced life expectancy in patients with hidradenitis suppurativa: a population-based study from Finland. *Br J Dermatol*. 2019;180:1543–4.
13. Mohsen ST, Suntres E, Manzar D, Price EL, Croitoru D, Sibbald C. Population-based mortality in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(4):866–7.

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes con hidradenitis supurativa (HS) y psoriasis (Pso) antes y después del ajuste por propensity score matching

Variable	HS (antes del ajuste)	PS (antes del ajuste)	p-valor	HS (después del ajuste)	PS (después del ajuste)	p-valor
<b>Nº de pacientes</b>	52.354	76.191	-	35.456	35.456	-
<b>Edad media (años)</b>	41,3 ± 14,1	54,3 ± 15,0	<0.001	45,6 ± 14,0	45,6 ± 14,3	0.859
<b>Sexo femenino (%)</b>	73,0	46,3	<0.001	63,4	63,0	0.283
<b>Tabaquismo (%)</b>	24,2	11,9	<0.001	18,4	18,8	0.189
<b>Diabetes (%)</b>	19,0	17,8	<0.001	18,7	19,0	0.237
<b>Hiperlipidemia (%)</b>	22,3	31,1	<0.001	25,2	25,4	0.660
<b>Hipertensión (%)</b>	33,4	39,2	<0.001	34,9	35,0	0.931
<b>Obesidad (%)</b>	37,3	20,4	<0.001	28,8	28,2	0.084
<b>IAM (%)</b>	1,8	2,0	0.004	2,0	1,8	0.015
<b>EVC (%)</b>	4,1	6,2	<0.001	4,6	4,5	0.330

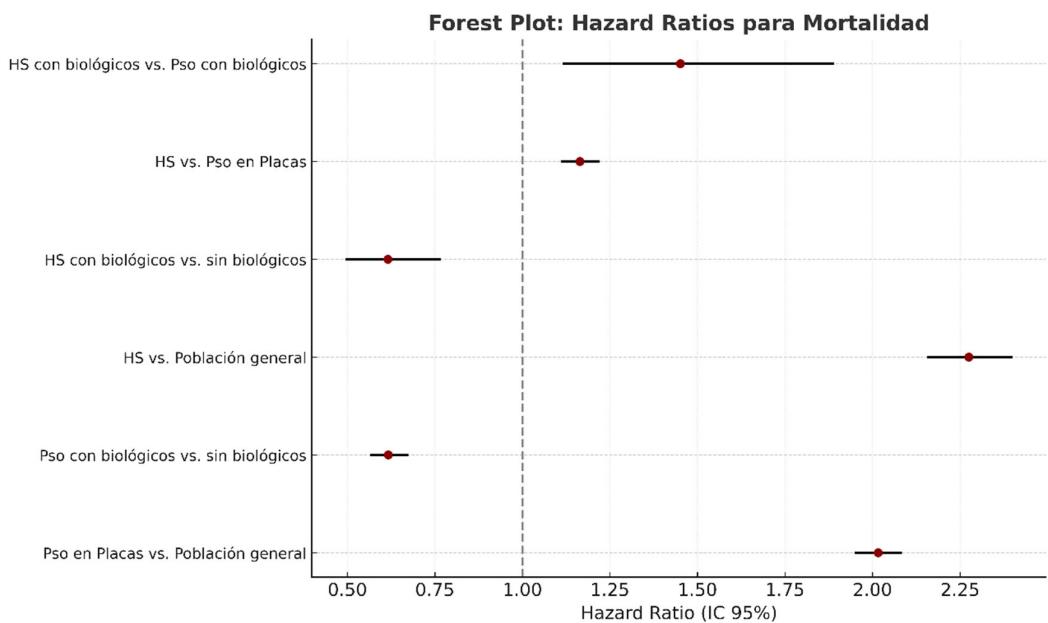
Se presentan las características clínicas y demográficas de los pacientes con hidradenitis supurativa (HS) y psoriasis (Pso), antes y después del ajuste por propensity score matching (PSM), realizado 1:1 según edad, sexo y comorbilidades cardiovasculares relevantes. Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar, y las categóricas como porcentaje. IAM: infarto agudo de miocardio; EVC: enfermedad cerebrovascular.

**Tabla 2.** Resultados de mortalidad: comparaciones entre cohortes según hazard ratio (HR), risk ratio (RR) y diferencia absoluta de riesgo

	Hazard Ratio (95%CI)	Valor p de test Long- Rank	Probabilidad de supervivencia	Risk Ratio	Risk Difference (95%CI) / p
Hidradenitis general vs. Población general	2.28 (2.16,2.40)	<0.0001	84.8% 93.1%	2.25 (2.14,2.37)	4.5% (4.2%,4.7%)
Hidradenitis con biológicos vs. sin biológicos	0.62 (0.49,0.77)	0.018	88.9% 85.4%	0.80 (0.65,0.99)	-1.5% (-2.9%, 0.1%)
Psoriasis en placas vs. población general	2.02 (1.95,2.08)	<0.0001	77.9% 88.9%	2.25 (2.18,2.32)	7.6% (7.3%,7.9%)
Psoriasis con biológicos vs. Psoriasis sin biológicos	0.62 (0.57,0.67)	<0.0001	86.9% 81.9%	0.76 (0.70, 0.83)	-2.7% (3.4%,1.9%)
Hidradenitis general vs. Psoriasis en placas	1.16 (1.11,1.22)	<0.0001	82.1% 84.1%	1.01 (0.97, 1.06)	0.1% (-0.3%,0.6%)
Hidradenitis tratada con biológicos vs. Psoriasis en placas tratada con biológicos	1.45 (1.12,1.90)	0.005	88.6% 92.7%	1.30 (1.00, 1.68)	1.4% (0.02%, 2.8%)

Comparaciones de mortalidad entre cohortes ajustadas según hazard ratio (HR), risk ratio (RR) y diferencia de riesgo absoluto a 10 años. Se muestran los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) y los valores de p obtenidos mediante test de log-rank. La supervivencia se expresa como porcentaje estimado al final del seguimiento. HS: hidradenitis supurativa; Pso: psoriasis.

**Figura 1.** Análisis de riesgo de mortalidad por cohortes comparadas



Forest plot de los hazard ratios (HR) con intervalos de confianza al 95% (IC 95%) correspondientes a las comparaciones de mortalidad entre diferentes cohortes de pacientes con hidradenitis supurativa (HS), psoriasis en placas (Pso) y población general. Se observa una reducción del riesgo de mortalidad asociada al tratamiento biológico tanto en HS como en Pso, así como un mayor riesgo de mortalidad en HS respecto a Pso, especialmente en las cohortes tratadas con biológicos. La línea discontinua vertical indica el valor nulo (HR = 1,0).