



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 029-DETS-IETSI-2022

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL CALCIPOTRIOL Y EL DIPROPIONATO DE BETAMETASONA EN PACIENTES ADULTOS CON PSORIASIS VULGAR EN PLACAS MODERADA O SEVERA, NO RESPONDEDORES A LA TERAPIA TÓPICA Y SISTÉMICA CONVENCIONAL, Y NO TRIBUTARIOS A TERAPIA BIOLÓGICA

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN -
IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Agosto, 2022

EQUIPO REDACTOR

1. Vladimir Ernesto Santos Sanchez – gerente (e), Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Verónica Peralta Aguilar - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Ricardo Abraham Gálvez Arévalo - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Dra. Celia Betzabet Moisés Alfaro, médico especialista en dermatología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI – EsSalud. Eficacia y seguridad del calcipotriol y el dipropionato de betametasona en pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada o severa, no respondedores a la terapia tópica y sistémica convencional, y no tributarios a terapia biológica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 029-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.



RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad del calcipotriol y dipropionato de betametasona (DB) en pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada o severa, no respondedores a la terapia tópica y sistémica convencional, y no tributarios a terapia biológica. Así, la médico dermatóloga, Dra. Lorraine Lía Málaga Medina del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Carlos Seguin Escobedo, siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio farmacológico de EsSalud el producto farmacéutico calcipotriol en combinación con el (DB), para el tratamiento de los pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada o severa, no respondedores a la terapia tópica y sistémica convencional, y no tributarios a terapia biológica.

Con el objetivo de hacer precisiones con respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Celia Betzabet Moisés Alfaro, médica especialista en dermatología del Servicio de Dermatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO validada final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada

Población	Pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada o severa, no respondedores a la terapia tópica y sistémica convencional ^(a) y no tributario a terapia biológica ^(b)
Intervención	Calcipotriol con dipropionato de betametasona
Comparador	Mejor terapia de soporte (Dipropionato de betametasona o fototerapia)
Outcomes	Severidad de la psoriasis. ^(c) Superficie corporal total afectada o comprometida. ^(d) Calidad de vida. Eventos adversos.

^(a) Cremas hidratantes, corticoesteroide, alquitrán e inhibidores de la calcineurina.

^(b) Falla, intolerancia o contraindicación a medicamentos biológicos disponibles en EsSalud.

^(c) Evaluada con el Índice de gravedad del área de la psoriasis (PASI) o con la Evaluación global del investigador de la gravedad de la enfermedad (IGA).

^(d) Daños en el grosor epidérmico y dérmico.

II. ASPECTOS GENERALES

La psoriasis vulgar en placas es una enfermedad crónica de la piel que se presenta como placas eritematosas y escamosas que aparecen, mayoritariamente, en el cuero cabelludo, el tronco, los glúteos, y los miembros inferiores y superiores (de Rie et al., 2004). Esta enfermedad es considerada como un problema de salud pública por su alta prevalencia, alto riesgo de morbilidad y porque deteriora la calidad de vida y salud mental en los pacientes que la padecen (Boehncke & Schön, 2015). La psoriasis afecta del 1 % al 3 % de la población mundial; y la psoriasis vulgar en placas representa hasta el 90 % de todas las manifestaciones de la psoriasis (Augustin et al., 2010). Además, la presencia de esta enfermedad se asocia a mayor riesgo de sufrir artritis psoriásica, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad del hígado graso no alcohólico y enfermedades inflamatorias del intestino (Gisondi et al., 2020). Asimismo, el 75 % de estos pacientes percibe un deterioro en su calidad de vida y cerca del 10 % ha tenido ideación suicida (Bhosle et al., 2006).

Los objetivos terapéuticos para todos los pacientes con psoriasis vulgar en placas consisten en lograr, por lo menos, “síntomas mínimos en la piel” (puntaje 1) evaluado por la escala IGA¹ y en lograr la reducción de por lo menos el 75 % de la severidad de enfermedad inicial medida por la escala PASI² (Belinchón Romero et al., 2021). Es importante mencionar que, ambas evaluaciones de la severidad de enfermedad son complementarias entre sí, dado que el indicador de reducción de por lo menos el 75 % de severidad (mediante la escala PASI) brinda una medida de cambio de la severidad de enfermedad con respecto a su estado inicial, mientras que la otra evaluación (mediante la escala IGA) brinda una medida de severidad de enfermedad en un tiempo determinado (Wu et al. 2020). Asimismo, se considera que si después de 16 a 24 semanas de la aplicación de un esquema terapéutico no se ha logrado por lo menos tener “síntomas mínimos en la piel” (medido por escala IGA) y la reducción de 75 % de la severidad de enfermedad inicial (medida por la escala PASI), se considera que el paciente no ha respondido al tratamiento (Aschoff et al., 2021).

Para lograr los objetivos terapéuticos, se recomiendan distintos tratamientos que dependen del grado de severidad de enfermedad inicial de los pacientes (Ighani et al., 2019). El tratamiento de primera línea de los casos con enfermedad leve³ consiste en el uso de agentes tópicos (Strober et al., 2019); mientras que el de los casos con

¹ IGA: siglas en inglés de Investigator's Global Assessment); mide la severidad de la psoriasis con puntajes que van del 0 al 5 (eliminación completa de los síntomas, síntomas mínimos, ligeros, moderados, intensos y graves). Esta escala toma en cuenta la forma como los pacientes experimentan y controlan los síntomas de la enfermedad.

² PASI: siglas en inglés de *Psoriasis Area and Severity Index*; mide la severidad de enfermedad en los miembros inferiores, tronco, miembros superiores y cabeza, calculada en una sola cifra y el puntaje final va desde 0 puntos (ninguna enfermedad) hasta 72 puntos (severidad máxima). Esta escala no considera la forma de manejo de síntomas por parte del paciente, haciendo que la valoración solo dependa del médico evaluador.

³ Severidad leve: mayormente definida por tener menos de 10 puntos en el PASI y menos del 10 % de la superficie corporal afectada por la enfermedad (Strober et al., 2019).

enfermedad de moderada a severa⁴ consiste en el uso de agentes sistémicos o fototerapia. En caso de no respuesta o intolerancia a los agentes sistémicos se usan agentes biológicos (Strober et al., 2019).

No es infrecuente que los pacientes con psoriasis vulgar en placas de moderada a severa no respondan o sean intolerantes al tratamiento con agentes biológicos, agentes sistémicos o a la combinación de agentes biológicos con tratamientos tópicos. Aproximadamente, del 46 % al 79 % de estos pacientes no responden al tratamiento con agentes biológicos o sistémicos (Herrier, 2011) y alrededor de 35 % no responden al tratamiento combinado de agentes biológicos y tópicos (Thaçi et al., 2010). Por otro lado, se ha reportado intolerancia, debido a efectos adversos o toxicidad orgánica, en hasta el 50 % de pacientes con psoriasis vulgar en placas de moderada a severa tras el uso de agentes sistémicos y en hasta el 25 % tras el uso de agentes biológicos (Raudonis et al., 2020).

En el contexto de EsSalud, los pacientes con psoriasis vulgar que no responden a las terapias tópicas y sistémicas convencionales y no son tributarios (falla, intolerancia o contraindicación) a la terapia biológica, cuentan con mejor terapia de soporte que consiste en la fototerapia o continuar con el tratamiento tópico con el DB. Con respecto a ello, los especialistas de EsSalud sugieren que el uso del calcipotriol combinado con el DB podría ser una alternativa de tratamiento para los pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas de moderada a severa no respondedores a la terapia tópica y sistémica convencional y no tributarios a la terapia biológica.

Los medicamentos de interés del presente dictamen (DB y el calcipotriol) son tratamientos tópicos usados para la psoriasis vulgar en placas y tienen mecanismos de acción distintos. Por un lado, el calcipotriol, que es un análogo de la vitamina D, actúa contrarrestando la desregulación epidérmica inhibiendo la hiperproliferación epidérmica e induciendo la diferenciación de queratinocitos; mientras que, el DB es un corticosteroide que actúa como inmunosupresor, dirigiéndose a las citocinas y quimiocinas proinflamatorias (McCormack, 2011). Cuando ambos medicamentos son usados de manera combinada, el calcipotriol mitiga la atrofia y la disminución de la integridad de la barrera epidérmica causada por el DB, mientras que el DB minimiza los efectos irritantes del calcipotriol (McCormack, 2011).

En el Perú, la combinación del calcipotriol y el DB (CAL-DB) está disponible en una formulación en gel bajo la denominación Daivobet®, que cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), y está descrito en la Tabla 2. La ficha técnica del Daivobet® aprobada por DIGEMID, menciona que esta tecnología está indicada para el tratamiento de adultos con psoriasis vulgar en placas de moderada a severa, pero está contraindicada para pacientes con

⁴ Severidad de moderada a severa: definida por tener más de 10 puntos en el PASI y más del 10 % de la superficie corporal afectada por la enfermedad (Strober et al., 2019).



una superficie corporal afectada por la enfermedad mayor al 30 %, y tampoco puede ser usada en la cara o los genitales (DIGEMID, 2018). El Daivobet ®, no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (Ministerio de Salud - Perú, 2018) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2022).

Tabla 2. Registro sanitario del Daivobet ® en el Perú

Nombre	Registro sanitario/ fecha de vencimiento	Titular del registro	Presentación	Costo unitario ^(b)	Costo mensual ^(c)
Daivobet®	EE05929 27/04/2023	Laboratorios Biopas SAC	Gel ^(a)	S/ 173.26 por frasco dispensador de 30 gramos	S/ 524.40

- (a) Un gramo de gel de Daivobet ® contiene 50 microgramos de calcipotriol (como mono hidrato) y 0.5 miligramos de DB.
 (b) Obtenido del Observatorio de precios de DIGEMID (<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>). Fecha de acceso: 15 de marzo de 2022.
 (c) Calculado a partir de la dosis promedio diaria (3.24 gramos) aplicada una vez por día por 8 semanas de tratamiento, descrito en el estudio pivotal (Fleming 2010).

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad del CAL-DB, en comparación con mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada o severa, no respondedores a la terapia tópica y sistémica convencional, y no tributarios a la terapia biológica.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del CAL-DB, en comparación con mejor terapia de soporte, en pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada o severa no respondedores a la terapia tópica y sistémica convencional y no tributarios a terapia biológica. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográfica de PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), la New Zealand Guidelines Group (NZGG), la National Health and Medical Research Council (NHMRC), el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Scottish Medicines Consortium (SMC), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), el Instituto de

Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Finalmente, se realizó una búsqueda adicional en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o aún no publicados.

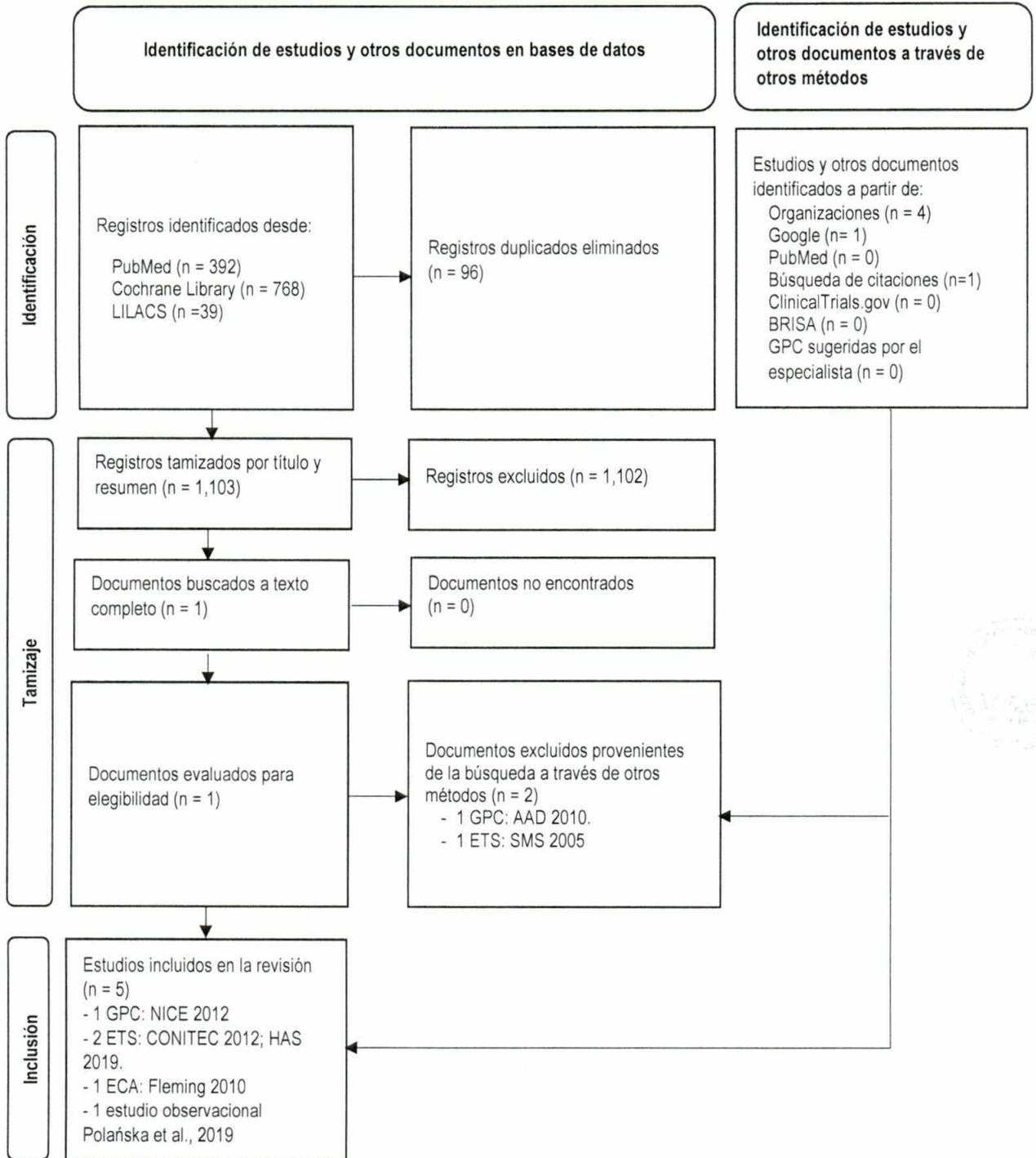
Inicialmente, la búsqueda bibliográfica se centró en GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que incluyan pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas moderada o severa no respondedores a la terapia tópica y sistémica convencional y no tributarios a terapia biológica. Ante la ausencia de evidencia, los criterios de inclusión se ampliaron para incluir GPC, ETS, ECA de fase II y/o estudios observacionales que hayan incluido pacientes con psoriasis vulgar en placas de moderada a severa con cualquier antecedente terapéutico y con o sin contraindicaciones para el uso de terapias biológicas.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron exportados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, se revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones por parte de dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los términos utilizados, resultados obtenidos y estudios seleccionados se presentan a detalle en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario y en la Figura 1.



IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujoograma de selección de la bibliografía encontrada



LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. NICE: National Institute for Health and Care Excellence; CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde; AAD: American Academy of Dermatology; HAS: Haute Autorité de Santé. Flujoograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372: n71 (Page et al. 2021).

Tras ampliar los criterios de selección de documentos, se incluyó una GPC publicada por el NICE (2012) que realiza recomendaciones sobre la evaluación y el tratamiento de pacientes con psoriasis vulgar de severidad moderada o severa. Además, se incluyeron dos ETS publicadas por la CONITEC (2012), y la HAS (2019) que tuvieron como objetivo evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad del uso del Cal-DB en pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas e incluyeron, en su cuerpo de evidencia, ECA donde participaron pacientes con psoriasis vulgar de severidad moderada a severa. También, se incluyó el estudio pivotal citado en la ficha técnica del Daivobet® aprobada por DIGEMID (2018), el cual es un ECA de fase II que comparó la eficacia y seguridad del uso del CAL-DB versus el calcipotriol en monoterapia, el DB en monoterapia y placebo, en pacientes con psoriasis vulgar de cualquier severidad de enfermedad (Fleming et al., 2010). Por último, se incluyó un estudio observacional que comparó el uso de la fototerapia y el CAL-DB en pacientes con severidad de enfermedad de moderada a severa (Polańska et al., 2019).



V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC del NICE (NICE, 2012)⁵ es la única guía identificada que realiza recomendaciones para pacientes con psoriasis vulgar en placas con severidad de leve a moderada. Para estos pacientes, la guía brinda una recomendación en contra del uso del Cal-DB o de cualquier otro tratamiento tópico en alguna línea de tratamiento, bajo el argumento de que es poco probable que estos esquemas logren el objetivo terapéutico. Cabe resaltar que, el panel que elaboró la GPC no menciona la evidencia en que se basó para realizar su recomendación en contra de los tratamientos tópicos; por lo tanto, la propuesta del panel debe tomarse con cautela. Por otro lado, para los pacientes con enfermedad de moderada a severa, la GPC recomienda el uso de la fototerapia incluso antes que el paciente haya usado cualquier otro tratamiento (tratamiento de primera línea; sin detalle de la fuerza de recomendación ni calidad de evidencia). Es importante mencionar que, la población objetivo del presente dictamen ha recibido diversos tratamientos entre los que se encuentran tratamientos tópicos y sistémicos, pero no han utilizado la fototerapia que es otra vía terapéutica que se le puede brindar a los pacientes con psoriasis. En este sentido, para los pacientes con psoriasis vulgar en placas con severidad de moderada a severa no respondedores a la terapia tópica y sistémica convencional, y no tributarios a la terapia biológica, la fototerapia sería una estrategia terapéutica válida.

La ETS de la CONITEC (2012) de Brasil decide no incorporar el medicamento Daivobet® para el tratamiento de los pacientes con psoriasis en el Sistema Único de

⁵ En el 2017 la GPC del NICE hizo una búsqueda sistemática de la literatura que tuvo como objetivo identificar nueva evidencia que complemente o modifique las recomendaciones de la GPC elaborada en el 2012 (NICE, 2017). Después de considerar toda la evidencia nueva y los puntos de vista de los expertos en el tema, los miembros de panel consideraron que no era necesario actualizar la guía.

Salud de Brasil. El cuerpo de evidencia que sostiene la decisión estuvo conformado por una RS con metaanálisis (Mason et al., 2009) que tuvo como objetivo comparar la eficacia de diferentes tratamientos tópicos en el estado de la severidad de enfermedad, donde se destaca la comparación del uso del Cal-DB con el calcipotriol en monoterapia (basado en el análisis de 2 ECA [Kauffman et al. 2002 & Kragballe et al. 2004]) y del Cal-DB con el DB en monoterapia [Kauffman et al. 2002 & Douglas et al. 2012]). En los ECA que incluyó la RS para hacer dichas comparaciones (Douglas et al., 2002; Kaufmann et al., 2002; Kragballe et al., 2004), más del 62 % de los participantes tenían psoriasis vulgar en placas de moderada a severa y el promedio de severidad inicial de enfermedad fue de 10 puntos medido por la escala PASI (severidad de moderada a severa). Los resultados indican que, tras el uso del Cal-DB, hay menor puntaje de severidad de enfermedad (medida por la escala PASI) comparado con el calcipotriol en monoterapia (diferencias de medias [DM] = 0.69, IC 95 % = 0.34 – 1.05) y comparado con el DB en monoterapia (DM= 0.48, IC 95% = 0.38 – 0.58). Cabe resaltar que, en esta RS solo se comparó el puntaje final de severidad de enfermedad (medido transversalmente por la escala PASI) de los pacientes tras el uso de los medicamentos, no comparando el porcentaje de pacientes que lograron reducir, al menos, el 75 % de la severidad de enfermedad con respecto a su estado inicial, que es uno de los indicadores de objetivo terapéutico y que brinda información del progreso terapéutico que ha tenido el paciente. En consecuencia, no se puede establecer si la diferencia estadística reportada en el puntaje PASI entre el CAL-DB y la monoterapia con Cal o con DB se traduce en una diferencia clínicamente relevante sobre el logro del objetivo terapéutico. Por otra parte, en los resultados de la RS, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los EA sistémicos tras el uso del Cal-DB vs. el calcipotriol o el DB en monoterapia.

Para justificar la recomendación, la CONITEC menciona que: a) el sistema de salud de Brasil tiene aprobado el uso del calcipotriol y del BD en presentaciones independientes para el tratamiento de la psoriasis vulgar en placas de severidad leve y que el Consenso Brasileño sobre la Psoriasis recomienda el manejo individualizado a estos pacientes usando las tecnologías por separado y no en una asociación de dosis fija (como el Daivobet ®) dado que puede limitar el tratamiento de pacientes que tienen EA a la formulación o intolerancia a alguno de los componentes (DB y el calcipotriol), b) el mismo Consenso Brasileño sobre la Psoriasis no recomienda los tratamientos tópicos (como el Cal-DB) para el tratamiento de la psoriasis vulgar en placas con severidad de enfermedad de moderada a severa, y c) que el Cal-DB en dosis fija tiene un alto costo de tratamiento en comparación con el uso de los medicamentos por separado.

La ETS de la HAS (2019) de Francia recomienda la inclusión del Daivobet ® en la lista de medicamentos reembolsables por el Seguro Nacional de Salud de Francia y en la lista de medicamentos autorizados para uso hospitalario y diversos servicios públicos franceses, para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis vulgar en placas con severidad de leve a moderada. La justificación que realiza la ETS para la



recomendación, es que no hubo evidencia nueva que modifique la evaluación previa al Daivobet hecha en el 2014, donde también se había recomendado su inclusión en la lista de medicamentos reembolsables.

El cuerpo de evidencia que sostiene la recomendación de la HAS en el 2014 incluye una RS con metaanálisis (Mason et al. 2013) y un ECA (Menter et al. 2013). La RS con metaanálisis (Mason et al. 2013) muestra menor puntaje de severidad de enfermedad (medida por la escala PASI) tras el uso del Cal-DB comparado con el DB en monoterapia (DM = -0.44, IC 95% = - 0.55 al - 0.33) en pacientes con psoriasis vulgar en placas de cualquier severidad de enfermedad. Este resultado estuvo basado en el análisis de 3 ECA (Douglas et al. 2002, Kauffman et al. 2002 & Fleming et al. 2010) que tenían en promedio más de 10 puntos de severidad inicial de enfermedad medida por la escala PASI (considerada como severidad de moderada a severa). Es importante mencionar que, los tres ECA que fueron incluidos son heterogéneos metodológicamente entre sí dado que tienen diferentes tiempos de seguimiento (Douglas et al. 2002 y Kauffman et al. 2002 hicieron seguimiento de 4 semanas, mientras que Fleming et al. 2010 de 8 semanas). Esta diferencia metodológica podría influir en los resultados dado que en el ECA que tuvo mayor tiempo de seguimiento (Fleming 2010; el estudio pivotal) no se reportan diferencias significativas en la reducción de la severidad de la enfermedad tras el uso del Cal-DB y el DB en monoterapia. Asimismo, la comparación de la eficacia de los tratamientos hecha por la RS, no es complementada con la evaluación de pacientes que lograron cumplir parte del objetivo terapéutico que consiste en lograr la reducción de por lo menos el 75 % de severidad de enfermedad con respecto a su estado inicial.

El otro estudio incluido en el cuerpo de evidencia de la ETS de la HAS es un ECA (Menter et al., 2013) donde participaron pacientes con psoriasis vulgar en placas de severidad de leve (21 %) a moderada (79 %). En el reporte del resultado primario mostró que, hubo mayor porcentaje de pacientes que recibieron el Cal-DB que lograron el estado de "sin síntomas en la piel" (puntaje 0) o tener "síntomas mínimos en la piel" (puntaje 1) medido transversalmente por la escala IGA, comparado con los pacientes que recibieron el DB en monoterapia (29 % vs. 21.5 %; valor de $p=0.008$). Cabe resaltar que en este estudio (Menter et al., 2013), para evaluar el logro terapéutico de los pacientes solo utilizaron la escala IGA que se caracteriza brindar información de la severidad de enfermedad de los pacientes en un momento específico de la intervención. De esta manera, se desconoce la magnitud del cambio de la severidad de enfermedad de los pacientes a lo largo de la intervención tras el uso del Cal-DB o el DB en monoterapia. La evaluación del logro terapéutico debe ser complementada evaluando si los pacientes lograron reducir, al menos, el 75 % de la severidad de enfermedad con respecto a su estado inicial (mediante la escala PASI).

Con respecto a las dos ETS (CONITEC y HAS), sus conclusiones están dirigidas a una población más amplia a la población objetivo del presente dictamen. Las ETS cuentan con evidencia que indica que tras el uso del CAL-DB hay menor puntaje de severidad



de enfermedad, comparado con el uso del DB en monoterapia; sin embargo, esta evidencia se caracteriza por tener limitaciones metodológicas que reducen su confiabilidad. Entre las limitaciones, se destaca que los estudios incluidos solo tuvieron entre 1 a 2 meses de seguimiento, por lo que no brindaron información sobre el efecto a largo plazo usando el CAL-DB, en comparación con DB. Asimismo, para la evaluación de eficacia de las intervenciones, no se identificó la cantidad de pacientes que lograron, por menos, el 75 % de severidad de enfermedad con respecto a su estado inicial (medido por la escala PASI), por lo que existe incertidumbre si los pacientes que usaron CAL-DB lograron el objetivo terapéutico.

Sobre el estudio pivotal (Fleming 2010) citado en la ficha técnica del Daivobet ® aprobada por DIGEMID (2018), se trata de un ECA fase II multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego (investigador – paciente), de 4 grupos paralelos realizado en 19 centros en cuatro países europeos y en Canadá. Este estudio tuvo como objetivo comparar la eficacia y seguridad del uso de Cal-DB con calcipotriol en monoterapia, DB en monoterapia y placebo (en proporción 4:2:2:1), en pacientes con psoriasis vulgar de cualquier severidad de enfermedad por 8 semanas. Los pacientes que participaron en el estudio fueron adultos con psoriasis vulgar en placas de los cuales 162 recibieron Cal-DB (el 79 % tenía severidad de moderada a severa), 83 recibieron DB (el 68.7 % tenían severidad de moderada a severa), 79 recibieron calcipotriol monoterapia (el 78.5 % tenía severidad de moderada a severa) y 40 recibieron placebo (77.5 % tenían severidad de moderada a severa); se puede observar que la frecuencia de enfermedad moderada a severa no se encuentra tan bien balanceada entre los grupos al ser menor en aquellos que recibieron DB monoterapia.

En los resultados se muestra que, tras 8 semanas de intervención, no hubo diferencia en el porcentaje de reducción del puntaje de severidad de enfermedad (medida por el PASI) entre CAL-DB y DB (CAL-DB = reducción del 55.3 % con respecto a su estado inicial vs. DB= reducción del 49.8 % con respecto a su estado inicial; valor de $p = 0.13$); es importante señalar que la reducción promedio del puntaje de severidad en los pacientes que recibieron los tratamientos en comparación (CAL-DB y DB en monoterapia) no supera el punto de corte de reducción de severidad (reducción del 75 %) para considerar el logro de objetivo terapéutico. Por otro lado, los autores del ECA mencionaron que hubo diferencia en el estado final de severidad de enfermedad tras la intervención con los dos medicamentos, operacionalizada por el logro del estado “sin síntomas de la piel” (puntaje 0) o “síntomas mínimos en la piel” (puntaje 1) medida por la escala IGA a favor del uso del Cal-DB comparado con el uso del DB en monoterapia (odds ratio = 2.40, IC 95 %: 1.11 al 5.20; valor de $p = 0.027$). No obstante, luego de ajustar por la multiplicidad de hipótesis evaluadas (por brazos de estudio y por número de desenlaces de eficacia) mediante el método de Bonferroni se identifica que no hay diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la severidad de enfermedad medida por la escala IGA entre el uso del Cal-DB vs. DB en monoterapia, ya que, el nivel de significancia corregido para la evaluación de la significancia



estadística es de 0.0083⁶. Finalmente, no hubo diferencia en el riesgo de desarrollo de al menos un EA entre el uso del Cal-DB, comparado con el DB en monoterapia (CAL-DB =42.5 % vs. DB = 48.2 %; valor de p = 0.60).

Un estudio de cohorte (Polańska et al., 2019) comparó la reducción de severidad tras el uso del Cal-DB (n= 30) y la fototerapia (n= 28) en pacientes con psoriasis vulgar en placas de severidad de moderada a severa tras 8 semanas de seguimiento. Los resultados mostraron que no hubo diferencia en la reducción de severidad de la enfermedad, medida por el PASI, entre los pacientes con psoriasis vulgar en placas de moderada a severa que recibieron Cal-DB (reducción del 85 %, con respecto a su estado inicial) y los que recibieron fototerapia (reducción del 82 % con respecto a su estado inicial; valor de p=0.60). Sobre la seguridad, no se reportaron los EA encontrados tras el uso de los dos esquemas terapéuticos. Con respecto a la calidad metodológica, cabe resaltar que, en la publicación del estudio, no se menciona el historial de tratamientos recibidos de los pacientes, por lo que existe incertidumbre si en la muestra del estudio se encuentran no respondedores a terapias tópicas o sistémicas o no tributarios al tratamiento biológico (características de la población objetivo del presente dictamen). Adicionalmente, se destaca que, debido al diseño observacional del estudio, no se puede estimar la relación causa-efecto entre el uso del CAL-DB y los resultados reportados.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) no se encontró evidencia específica para los pacientes con psoriasis vulgar en placas de severidad de moderada a severa en su tercera línea terapéutica, por lo que se incluyó la mejor evidencia disponible (un ECA, un estudio observacional, dos ETS y una GPC), la cual está dirigida a pacientes en su primera línea de tratamiento, ii) el ECA pivotal mostró que no hay diferencia en la reducción de severidad de enfermedad tras el uso del CAL-DB (medicamento solicitado) y el DB en monoterapia (medicamento disponible en EsSalud); por lo tanto, el CAL-DB no ofrece beneficios adicionales a los pacientes con psoriasis vulgar en placas de moderada a severa, iii) el ECA pivotal también mostró que el uso del CAL-DB no redujo el promedio del puntaje PASI por debajo del objetivo terapéutico; lo que pone en duda los beneficios clínicos que ofrece, iv) esto va de la mano con la GPC del NICE que da una recomendación en contra del uso de tratamientos tópicos para los pacientes con severidad de enfermedad de moderada a severa, bajo el argumento de que es poco probable que logre el objetivo terapéutico para los pacientes con psoriasis vulgar en placas, v) adicionalmente, la ETS de la CONITEC de Brasil menciona que el CAL-DB usado en dosis fija limita el tratamiento de pacientes que tienen EA o intolerancia a alguno de los componentes por separado (DB y el calcipotriol); siendo esta premisa mencionada dentro de los argumentos para no incorporar el

⁶ Calculado por el equipo técnico del IETSI, considerando las 6 pruebas de hipótesis realizadas en el análisis. Las pruebas de hipótesis resultan de la comparación de la eficacia de los tratamientos en estudio (CAL-DB vs el calcipotriol en monoterapia, Cal-DB vs. el DB en monoterapia y Cal-DB vs placebo), utilizando las evaluaciones de la severidad de enfermedad con la escala PASI e IGA.

medicamento CAL-DB, vi) en contraste, la HAS sí recomienda la inclusión del CAL-DB, basado en que en su cuerpo de evidencia (conformado por ECA y RS) muestra que, el CAL-DB es más eficaz que el DB en monoterapia para reducir el puntaje de severidad de enfermedad; sin embargo, esto no asegura que los pacientes hayan logrado los objetivos terapéuticos para los pacientes con psoriasis, vii) con respecto a la fototerapia, el estudio observacional sugiere que la reducción del puntaje de severidad obtenida con el uso del CAL-DB (medicamento solicitado) es la misma que la obtenida con la fototerapia (disponible en EsSalud), pero debido a las limitaciones propias de un estudio observacional estos resultados deben interpretarse con precaución, viii) no obstante, la GPC del NICE recomienda el uso de la fototerapia incluso antes que cualquier otro tratamiento para los pacientes con severidad de enfermedad de moderada a severa, ix) en ese sentido, la fototerapia es una opción terapéutica para la población objetivo del presente dictamen, considerando que la fototerapia usaría un mecanismo de acción diferente al de los tratamientos tópicos, x) finalmente, en línea por lo señalado por la CONITEC, debe considerarse el alto costo del CAL-DB; dado que, en un escenario de recursos limitados como en EsSalud, el financiar una tecnología sanitaria que no genera beneficios adicionales al paciente, resultaría en una pérdida de oportunidad para financiar otros servicios de atención médica.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso combinado del calcipotriol y el dipropionato de betametasona en pacientes adultos con psoriasis vulgar moderada o severa, no respondedores a la terapia tópica y sistémica convencional y no tributarios a terapia biológica, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AAD. (2010). *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis*. Journal of the American Academy of Dermatology.
- Aschoff, R., Bewley, A., Dattola, A., de Simone, C., Lahfa, M., Llamas-Velasco, M., Martorell, A., Pavlovic, M., & Sticherling, M. (2021). Beyond-Mild Psoriasis: A Consensus Statement on Calcipotriol and Betamethasone Dipropionate Foam for the Topical Treatment of Adult Patients. *Dermatology and Therapy*, 11(5), 1791–1804. <https://doi.org/10.1007/S13555-021-00600-1/TABLES/4>
- Augustin, M., Glaeske, G., Radtke, M. A., Christophers, E., Reich, K., & Schäfer, I. (2010). Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. *The British Journal of Dermatology*, 162(3), 633–636. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2009.09593.X>
- Bahner, J. D., Cao, L. Y., & Korman, N. J. (2009). Biologics in the management of psoriasis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology: CCID*, 2, 111. <https://doi.org/10.2147/CCID.S3629>
- Belinchón Romero, I., Dauden, E., Ferrándiz Foraster, C., González-Cantero, Á., & Carrascosa Carrillo, J. M. (2021). Therapeutic goals and treatment response evaluation in moderate to severe psoriasis: an experts opinion document. *Annals of Medicine*, 53(1), 1727–1736. https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1986637/SUPPL_FILE/IANN_A_1986637_SM4012.DOCX
- Bhosle, M. J., Kulkarni, A., Feldman, S. R., & Balkrishnan, R. (2006). Quality of life in patients with psoriasis. *Health and Quality of Life Outcomes*, 4(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-35/TABLES/1>
- Boehncke, W. H., & Schön, M. P. (2015). Psoriasis. *Lancet (London, England)*, 386(9997), 983–994. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61909-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61909-7)
- Chauhan, P. S., Kaur, I., Dogra, S., De, D., & Kanwar, A. J. (2011). Narrowband ultraviolet B versus psoralen plus ultraviolet A therapy for severe plaque psoriasis: an Indian perspective. *Clinical and Experimental Dermatology*, 36(2), 169–173. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2230.2010.03874.X>
- CONITEC. (2012). *Calcipotriol + dipropionato de betametasona para o tratamento da psoríase*. [Http://Conitec.Gov.Br/](http://Conitec.Gov.Br/)
- Dayal, S., Mayanka, & Jain, V. (2010). Comparative evaluation of NBUVB phototherapy and PUVA photochemotherapy in chronic plaque psoriasis. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 76(5), 533–537. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.69081>
- de Rie, M. A., Goedkoop, A. Y., & Bos, J. D. (2004). Overview of psoriasis. *Dermatologic Therapy*, 17(5), 341–349. <https://doi.org/10.1111/J.1396-0296.2004.04037.X>
- DIGEMID. (2018). *Ficha técnica de Daivobet*. <https://www.Digemid.Minsa.Gob.Pe/FichasTecnicas>.
- Douglas, W. S., Poulin, Y., Decroix, J., Ortonne, J. P., Mrowietz, U., Gulliver, W., Krogstad, A. L., Larsen, F. G., Iglesias, L., Buckley, C., & Bibby, A. J. (2002). A new calcipotriol/betamethasone formulation with rapid onset of action was superior to monotherapy with betamethasone dipropionate or calcipotriol in psoriasis vulgaris. *Acta Dermato-Venereologica*, 82(2), 131–135. <https://doi.org/10.1080/00015550252948194/>



EsSalud. (2022, March). *Petitorio Farmacológico de ESSALUD Actualizado hasta Resolución N° 10-IETSI-ESSALUD-2022*.
[Http://www.Essalud.Gob.Pe/lets/eval_prod_farm_otros_normatv.html](http://www.Essalud.Gob.Pe/lets/eval_prod_farm_otros_normatv.html).

Fleming, C., Ganslandt, C., Guenther, L., Johannesson, A., Buckley, C., Simon, J. C., Stegmann, H., & Vestergaard Tingleff, L. (2010). Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with its active components in the same vehicle and the vehicle alone in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomised, parallel group, double-blind, exploratory study. *European Journal of Dermatology: EJD*, 20(4), 465–471. <https://doi.org/10.1684/EJD.2010.0948>

Gisondi, P., Bellinato, F., Girolomoni, G., & Albanesi, C. (2020). Pathogenesis of Chronic Plaque Psoriasis and Its Intersection With Cardio-Metabolic Comorbidities. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 117. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00117/BIBTEX>

Guenther, L., Cambazard, F., van de Kerkhof, P. C. M., Snellman, E., Kragballe, K., Chu, A. C., Tegner, E., Garcia-Diez, A., & Springborg, J. (2002). Efficacy and safety of a new combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (once or twice daily) compared to calcipotriol (twice daily) in the treatment of psoriasis vulgaris: A randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. *British Journal of Dermatology*, 147(2), 316–323. <https://doi.org/10.1046/J.1365-2133.2002.04967.X>

HAS. (2019). calcipotriol, dipropionate de bétaméthasone. <https://www.Has-Sante.Fr/>.

Herrier, R. N. (2011). Advances in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 68(9), 795–806. <https://doi.org/10.2146/AJHP100227>

Ighani, A., Partridge, A. C. R., Shear, N. H., Lynde, C., Gulliver, W. P., Sibbald, C., & Fleming, P. (2019). Comparison of Management Guidelines for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Review of Phototherapy, Systemic Therapies, and Biologic Agents. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 23(2), 204–221. <https://doi.org/10.1177/1203475418814234>

Kaufmann, R., Bibby, A. J., Bissonnette, R., Cambazard, F., Chu, A. C., Decroix, J., Douglas, W. S., Lowson, D., Mascaro, J. M., Murphy, G. M., & Stymne, B. (2002). A New Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate Formulation (Daivobet™) Is an Effective Once-Daily Treatment for Psoriasis vulgaris. *Dermatology*, 205(4), 389–393. <https://doi.org/10.1159/000066440>

Kragballe, K., Noerrelund, K. L., Lui, H., Ortonne, J. P., Wozel, G., Uurasmaa, T., Fleming, C., López Estebanz, J. L., Hanssen, L. I., & Persson, L. M. (2004). Efficacy of once-daily treatment regimens with calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment and calcipotriol ointment in psoriasis vulgaris. *British Journal of Dermatology*, 150(6), 1167–1173. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2004.05986.X>

Mason, A. R., Mason, J., Cork, M., Dooley, G., & Edwards, G. (2009). Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005028.PUB2>

McCormack, P. L. (2011). Spotlight on calcipotrienebetamethasone dipropionate in psoriasis vulgaris of the trunk, limbs, and scalp. *American Journal of Clinical Dermatology*, 12(6), 421–424. <https://doi.org/10.2165/11207670-000000000-00000>

Menter, A., Stein, L., Bukhalo, M., Grekin, S., & Kempers, S. (2013). *Calcipotriene Plus Betamethasone Dipropionate Topical Suspension for the Treatment of Mild to Moderate*

Psoriasis Vulgaris on the Body: A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Trial.
Jddonline. <https://jddonline.com/articles/calcipotriene-plus-betamethasone-dipropionate-topical-suspension-for-the-treatment-of-mild-to-moderate-psoriasis>
S1545961613P0092X/

Ministerio de Salud - Perú. (2018). *Documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud.*

NICE. (2012). *Psoriasis Assessment and management of psoriasis*. National Institute for Health and Clinical Excellence.

Polańska, A., Gaura, T., Bowszyc-Dmochowska, M., Osmola-Mańkowska, A., Olek-Hrab, K., Adamski, Z., Żaba, R., & Dańczak-Pazdrowska, A. (2019). Calcipotriol/betamethasone ointment compared to narrow-band UVB in plaque psoriasis: first clinical and ultrasonographic study. *International Journal of Dermatology*, 58(1), 108–113. <https://doi.org/10.1111/IJD.14150>

Ramsay, C. A., Schwartz, B. E., Lawson, D., Papp, K., Bolduc, A., Gilbert, M., Arlette, J., Barber, K., Benohanian, A., Bourcier, M., Cohen, H., Kenny, P., Murphy, F., Nault, P., Schachter, D., Schachter, R., Smith, K., & Zip, C. (2000). Calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy: a safe, effective and UVB-sparing antipsoriatic combination treatment. The Canadian Calcipotriol and UVB Study Group. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, 200(1), 17–24. <https://doi.org/10.1159/000018309>

Raudonis, T., Gliebute, A., Grigaityte, A. G., Lukosiunaite, Z., Karmaziene, T., & Grigaitiene, J. (2020). A Six-Year Analysis of Biological Therapy for Severe Psoriasis in a Lithuanian Reference Centre of Dermatovenereology. *Medicina*, 56(6), 1–17. <https://doi.org/10.3390/MEDICINA56060275>

Serwin, A. B., Sokolowska, M., & Chodyncka, B. (2005). Soluble tumor necrosis factor α receptor type 1 in psoriasis patients treated with narrowband ultraviolet B. *Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine*, 21(4), 210–211. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0781.2005.00164.X>

SMC. (2005). *Calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment (Dovobet®)*. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/calcipotriol-and-betamethasone-ointment-dovobet-resubmission-0902/>.

Strober, B. E., van der Walt, J. M., Armstrong, A. W., Bourcier, M., Carvalho, A. V. E., Chouela, E., Cohen, A. D., de la Cruz, C., Ellis, C. N., Finlay, A. Y., Gottlieb, A. B., Gudjonsson, J. E., Iversen, L., Kleyn, C. E., Leonardi, C. L., Lynde, C. W., Ryan, C., Theng, C. T., Valenzuela, F., ... Kimball, A. B. (2019). Clinical Goals and Barriers to Effective Psoriasis Care. *Dermatology and Therapy*, 9(1), 5–18. <https://doi.org/10.1007/S13555-018-0279-5/TABLES/1>

Thaçi, D., Ortonne, J. P., Chimenti, S., Ghislain, P. D., Arenberger, P., Kragballe, K., Saurat, J. H., Khemis, A., Sprøgel, P., Esslinger, H. U., Unnebrink, K., & Kupper, H. (2010). A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *The British Journal of Dermatology*, 163(2), 402–411. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2010.09791.X>



VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1: Búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 12 de julio de 2022	Resultado
Estrategia	(Psoriasis[Mesh] OR Pustulosis[tiab] OR Psorias*[tiab] OR Parapsorias*[tiab] OR Digitate Dermatitis[tiab]) AND (Betamethasone Dipropionate, Calcipotriol Drug Combination[Supplementary Concept] OR Enstilar[tiab] OR Taclonex[tiab] OR Daivobet[tiab] OR Dovobet[tiab] OR Xamiol [tiab] OR Calcipotriene[Supplementary Concept] OR Calcipotriol[tiab] OR Calcipotriene[tiab] OR Dovonex[tiab] OR Daivonex[tiab] OR Vitamin D[tiab] OR D Analogue*[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	392

Tabla 2: Búsqueda bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 12 de julio de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	3678
	#2 Pustulosis:ti,ab,kw	184
	#3 Psorias*:ti,ab,kw	9022
	#4 Parapsorias*:ti,ab,kw	20
	#5 (Digitate NEAR/1 Dermatitis):ti,ab,kw	0
	#6 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	9072
	#7 Enstilar:ti,ab,kw	15
	#8 Taclonex:ti,ab,kw	15
	#9 Daivobet:ti,ab,kw	52
	#10 Dovobet:ti,ab,kw	34
	#11 Xamiol:ti,ab,kw	13
	#12 Calcipotriol:ti,ab,kw	645
	#13 Calcipotriene:ti,ab,kw	217
	#14 Dovonex:ti,ab,kw	24
	#15 Daivonex:ti,ab,kw	36
	#16 Vitamin-D:ti,ab,kw	13578
	#17 D-Analogue*:ti,ab,kw	164
	#18 #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	14299
	#19 #6 AND #18	768

Tabla 3: Búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 12 de julio de 2022	Resultado
Estrategia	(MH Psoriasis OR Pustulosis OR Psorias\$ OR Parapsoriasis\$ OR Dermatos\$) AND (Enstilar OR Taclonex OR Daivobet OR Dovobet OR Xamiol OR Calcipotriol\$ OR Calcipotrien\$ OR Dovonex OR Daivonex OR Vitamin-D OR Vitamina-D OR D-Analogu\$) [Words]	39

