



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA

**“EFICACIA DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON LIQUOR CARBONIS
DETERGENS VS CALCIPOTRIOL/BETAMETASONA 5µg/50mg GEL, EN
PACIENTES CON PSORIASIS LEVE EN PLACAS”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

ENSAYO CLÍNICO

PRESENTADO POR: DRA. HELENA CASTRO LÓPEZ

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

DIRECTOR (ES) DE TESIS: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ

DR. CÉSAR ALFONSO MALDONADO GARCÍA

DRA. MARTHA ALEJANDRA MORALES SÁNCHEZ

DRA. MARÍA LUISA PERALTA PEDRERO

CIUDAD DE MÉXICO -2019-



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“EFICACIA DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON LIQUOR CARBONIS
DETERGENS VS CALCIPOTRIOL/BETAMETASONA 5µg/50mg GEL, EN
PACIENTES CON PSORIASIS LEVE EN PLACAS”**

Dra. Helena Castro López

Vo.Bo.

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

Director y Profesor Titular del curso de Especialización en Dermatología

Vo.Bo.

Dr. Federico Lazcano Ramírez

Director de Educación e Investigación

**“EFICACIA DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON LIQUOR CARBONIS
DETERGENS VS CALCIPOTRIOL/BETAMETASONA 5µg/50mg GEL, EN
PACIENTES CON PSORIASIS LEVE EN PLACAS”**

Dra. Helena Castro López

Vo.Bo.

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz

Director de Tesis

Vo.Bo.

Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez

Director de Tesis

Vo.Bo.

Dr. Cesar Alfonso Maldonado García

Director de Tesis

Vo.Bo.

Dra. María Luisa Peralta Pedrero

Director de Tesis

I AGRADECIMIENTOS

A mi papá por estar en todo momento en mi vida, impulsarme a ser mejor persona y enseñarme a no rendirme.

A mi mamá por ser una inspiración como mujer, por enseñarme a tener fe, a creer en DIOS y por todo su amor.

A mis hermanos por ser la toda la extensión de la palabra HERMANOS, por su cuidado, compañía y amor durante todos mis años de vida gracias.

A mi nueva familia Jorge y snow por su paciencia, cariño, compañía incondicional, y por ser ese motor que me han llevado a cumplir nuevos sueños.

Al Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua por ser un hogar, gracias por permitirme pertenecer y ser parte de esta institución llena de mística y tradición.

A mis maestros de toda la vida y en especial a los del Centro Dr. Ladislao de la Pascua por su enseñanza, tiempo, ética y entusiasmo que me guiaran en cada paso de mi carrera profesional.

A mis pacientes por su confianza, enseñanza constante, por permitirme aprender y ser fuente de inspiración que me reta día a día.

A mi país siempre orgullosa de tus colores, sabores, tradiciones, matices y paisajes.

II ÍNDICE

PÁGINA

I. Dedicatorias	
II. Índice	
III. Resumen	
1. Antecedentes.....	1
1.1 Epidemiología.....	2
1.2 Etiología	2
1.3 Factores desencadenantes.....	12
1.4 Cuadro Clínico	15
1.5 Diagnóstico.....	18
1.6 Clasificación de severidad (Escala).....	19
1.7 Tratamiento.....	26
1.8 Adherencia a tratamiento y preferencias del paciente.....	54
2. Planteamiento del Problema.....	56
3. Pregunta de investigación	58
4. Justificación.....	59
5. Hipótesis.....	61
6. Objetivos.....	62
7. Metodología	64
8. Resultados.....	90
9. Discusión.....	110
10. Conclusiones.....	117

11Anexos	118
12 Bibliografia.....	145

III RESUMEN

Objetivo: Determinar la eficacia y seguridad del tratamiento con calcipotriol/betametasona gel vs liquor carbonis detergens (LCD) en términos de reducción de la escala IGA.

Materiales y métodos: Ensayo clínico aleatorizado, comparativo en pacientes con psoriasis leve en placas, en el periodo de enero 2017 a mayo del 2018. Se aleatorizó el hemicuerpo en el cual se aplicó LCD vs calcipotriol/betametasona. Se evaluó al inicio y final del estudio el PASI, DLQI y SCA a las 0,4,8 semanas, el IGA (cegado), PaGA y EVP en el hemicuerpo asignado por LCD vs calcipotriol/betametasona. El análisis se realizó con SPSS v.19.0, para la evaluación de la reducción de las escalas, además, se realizó la prueba t-student para muestras relacionadas y la significación con $p < 0.05$.

Resultados: Fueron 48 pacientes de los cuales 52.1% eran hombres, el promedio de edad 41.8 años, evolución de 8.23 años y la psoriasis tipo 1 representó el 66.75%. El PASI inicial promedio fue de 5.78 y a las 8 semanas disminuyó a 4.07, la SCA inicial fue 4.25 que disminuyó a 1.81 y el DLQI 20.73 se redujo a 16.20, todos con $p < 0.0001$. Las diferencias halladas en la reducción del IGA a las 4 semanas con LCD fue de 0.73 versus calcipotriol/betametasona 1.09 $p < 0.012$, situación que no se encontró a las 8 semanas, el LCD disminuyó 1.23 y el calcipotriol/betametasona 1.25, $p < 0.890$.

Conclusiones: En términos de reducción del IGA respondieron igual para ambos tratamientos a las 8 semanas.

Palabras clave: Psoriasis leve, liquor carbonis detergens, calcipotriol/betametasona.

1.INTRODUCCIÓN

La palabra psoriasis se deriva del griego, psor: prurito, iasis: estado(1). La psoriasis es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que afecta la piel, las mucosas, las uñas y en algunos casos las articulaciones(2). Es una enfermedad, con una fuerte base genética, que se caracteriza por alteraciones complejas en la diferenciación y crecimiento epidérmico además de múltiples alteraciones bioquímicas, inmunitarias y vasculares(3).

El determinismo genético, la activación y desregulación del sistema inmune, con la subsiguiente cascada de eventos inflamatorios, mediados por citocinas, son la base para comprender el desarrollo de la psoriasis.

Recientemente se ha identificado el denominado síndrome metabólico, caracterizado por la asociación de obesidad abdominal, dislipemia aterogénica, hipertensión, resistencia a la insulina con o sin intolerancia a la glucosa y un estado proinflamatorio y protrombótico como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular.

En pacientes con psoriasis severa también se encuentra un aumento en la prevalencia de obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo, que contribuyen al incremento en el riesgo de mortalidad relacionada con la aterosclerosis.

Existe evidencia que tanto en la psoriasis como en la artritis reumatoide, la inflamación crónica tiene un papel patogénico en el síndrome metabólico y las comorbilidades asociadas (4), incluso se ha propuesto que la psoriasis puede servir como un indicador externo de alteración inmune y metabólica.

1.1 Epidemiología

La prevalencia mundial de la psoriasis es del 2%. Se presenta a cualquier edad, pero se observan dos picos de incidencia, uno entre los 20 y 30 años, y el segundo entre los 50 a 60 años. En los niños se observa en el 1.1%, y es más frecuente la psoriasis *guttata*. (5)

Actualmente se ha optado por dividir a la psoriasis en dos grupos basados en los rasgos genéticos. (5)

Psoriasis tipo I: comienzo precoz, antes de los 40 años, antecedentes familiares y expresión de HLA Cw6.

Psoriasis tipo II: comienzo tardío, sin antecedentes familiares y sin expresión del HLA Cw6.

1.2 Etiología

a. Genética

El factor genético es indispensable para que el individuo desarrolle psoriasis, pero no suficiente, debe existir además un defecto en su sistema inmune sin el cual tampoco se expresaría la enfermedad. Este defecto se traduce en la intolerancia del linfocito T activado por lo propio. (6)

La Genética desempeña un papel significativo, ya que si existe un familiar afectado la prevalencia es del 16% y del 8% si no hay familiares afectados. (5)

La concordancia en gemelos monocigotos es del 70% y dicigóticos 20%. Se ha logrado demostrar la asociación con determinados antígenos leucocitarios humanos (HLA) clase I: HLA B13, B17, B23, B37, Cw6, y clase II como Dr7, los que respaldan la existencia de un modelo de herencia. Pero el principal es el HLA Cw6 que se presenta en el 90% de los pacientes, su rol preciso sigue siendo desconocido; se ha postulado que estaría involucrado en la presentación antigénica a los Linfocitos T tipo Th1 CD8+. (6)

Se han reportado múltiples locus de susceptibilidad genética, el más importante es el PSORS 1 localizado en el cromosoma 6p21.3, asociado en el 50% de los casos. Otros más incluyen el PSORS2 17q, PSORS 3 4q, PSORS 4 1q, PSORS 5 3q21, PSORS 6 19p, PSORS 7 1p. (5)

b. Inmunopatogenia

La patogénesis de la psoriasis se centra principalmente en la hiperproliferación de queratinocitos y en la inadecuada regulación del sistema inmune. La evolución del conocimiento del papel del sistema inmune en la psoriasis ha tenido un impacto significativo en el desarrollo del tratamiento (5).

La participación del sistema inmune en la psoriasis se ha apoyado en el concepto de que las interacciones entre las células dendríticas, células T, neutrófilos, queratinocitos, y las citocinas liberadas de las células inmunes probablemente contribuyen a la iniciación y perpetuación de la inflamación cutánea, que es característica de la psoriasis. Una secuencia básica de los eventos inmunológicos que se producen en la psoriasis se describe a continuación:

Estímulos antigénicos contribuyen a la activación de las células dendríticas plasmacitoides y otras células inmunes innatas en la piel.

Citocinas proinflamatorias producidas por las células inmunes innatas, incluyendo el interferón (IFN) -alfa, estimulan la activación de células dendríticas mieloides en la piel.

Células dendríticas mieloides producen citocinas, como interleucina (IL)-23 y la IL-12 que estimulan la atracción, la activación y diferenciación de células T.

Células T reclutadas producen citocinas que estimulan la proliferación de los queratinocitos y la producción de péptidos antimicrobianos proinflamatorios y citocinas.

Las citocinas producidas por las células inmunes y queratinocitos perpetúan el proceso inflamatorio a través de la participación en circuitos de retroalimentación positiva.(7)

Respuesta inmune innata

Los componentes celulares del sistema inmune innato que se han relacionado con la fisiopatología de la psoriasis incluyen células dendríticas, macrófagos y neutrófilos. Las citocinas producidas por estas células que parecen desempeñar papeles importantes en el desarrollo de la psoriasis incluyen el interferón (IFN) - alfa, factor de necrosis (FNT) alfa, IL-23, y IL-12.

Actualmente se conoce que la modulación en la producción de estas citocinas inflamatorias y las células inmunes innatas responsables de su producción, con la molécula pequeña apremilast, inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) y la molécula pequeña tofacitinib, inhibidor de Janus quinasa (JAK) que ha demostrado beneficio en el tratamiento.(8)

1.Componentes celulares

- **Células dendríticas plasmocitoides** están ausentes en la piel normal, pero se encuentran incrementadas en número en las lesiones tempranas de la psoriasis, estas células son los principales productores de IFN-alfa. (9)

- **Células dendríticas mieloides** se encuentran elevados en la piel de pacientes con psoriasis. En respuesta a la liberación de IFN-alfa y otras citocinas proinflamatorias y quimiocinas.

Influyen en la actividad de células T, tales como TNF-alfa y producen IL-23, una citocina que provoca la diferenciación de precursores de células CD4⁺ células en células Th17 e IL-12, una citocina que estimula el desarrollo de células Th1 y CD8 efectoras⁺ células T, también afectan a los queratinocitos y la vasculatura de la piel a través de la producción de IL-20 (un modulador de la función de los queratinocitos) y óxido nítrico (un agente vasodilatador). (10)

Los macrófagos y neutrófilos Los primeros se acumulan en la piel psoriásica, cerca de la membrana basal y pueden contribuir a la psoriasis a través de la presentación de antígenos a las células T, así como la producción de citocinas.

Los neutrófilos son abundantes en las lesiones de la psoriasis, y se encuentran en colecciones a lo largo de la epidermis nombrándolos microabscesos de Munro.

2 las citocinas

El interferón alfa se encuentra en las lesiones tempranas de la psoriasis. Las pruebas que avalan un papel clave para el IFN-alfa en la psoriasis incluye la observación de que el tratamiento sistémico con IFN-alfa puede agravar la psoriasis.(11)

3 Factor de necrosis tumoral alfa TNF -alfa es una citocina proinflamatoria importante y común en enfermedad inflamatorias, incluyendo psoriasis. Las células dendríticas, las células Th17 y Th1 y queratinocitos en la piel psoriásica producen TNF-alfa y responden a sus efectos. TNF-alfa funciona también sinérgicamente con otras citocinas para promover la patogénesis de la enfermedad. El papel central de TNF-alfa en las respuestas inmunitarias innata y adaptativa hace que esta citocina sea un objetivo clave para la inhibición terapéutico.(8)

4 La interleucina-23 es responsable de la proliferación y supervivencia de células Th17, que es cada vez más importante en las células T y en muchas enfermedades autoinmunes, incluyendo la psoriasis. La producción de esta citocina por células dendríticas puede ocurrir a través de las vía de señalización del receptor tipo toll .(12)

5 La interleucina-12 es producida por células dendríticas mieloides activadas. Esta citocina promueve la diferenciación de las células Th1, que se consideran importantes en la patogénesis de la psoriasis. La evidencia indirecta de un papel contributivo para IL-12 en la psoriasis proviene de los resultados del aumento de las células Th1 y IFN-gamma (un producto de las células Th1) en la piel psoriásica.(13)

Respuesta inmune adaptativa

La importancia de las células T y sus citocinas efectoras en la psoriasis se estableció desde un principio por el éxito de los medicamentos que inhiben las respuestas de células T, como la ciclosporina. Las terapias que bloquean la activación de las células T o inducen la muerte de las células T, han sido eficaces para la psoriasis. (14)

1 Componentes celulares

Células T CD4 +

Se encuentran en todos los infiltrados inflamatorios dérmicos de la piel psoriásica. Ambos subtipos Th17 y Th1, y en menor medida, las células Th22, se han implicado en la psoriasis. Se cree que las células Th17 para jugar un papel crítico. Los efectos de estas células y otros componentes del sistema inmunitario adaptativo en la psoriasis se analizan a continuación.(15)

Linfocitos Th17 ocupan un lugar importante en la fisiopatología de la psoriasis y nuevas dianas terapéuticas, se desarrollan en la piel psoriásica bajo los efectos de polarización de IL-1, IL-6, factor de crecimiento transformante beta (TGF), y IL-23 producidas por las células dendríticas inflamatorias. La activación de las células Th17 por IL-23 estimula a estas células a producir citocinas IL-17A e IL-22, que promueven la activación de queratinocitos y el crecimiento.

Linfocitos T **cooperadores tipo 1** producen una serie de citocinas proinflamatorias, incluyendo IFN-gamma, IL-2, y TNF-alfa. La primera se

considera la citocina prototipo producida por estas células, puede promover cambios parecidas a la psoriasis en la piel psoriásica no lesionada.(16)

Linfocitos T CD8 citotóxicos se encuentran principalmente en la epidermis de la piel psoriásica, se consideran desempeña un papel menos importante en la psoriasis en comparación a los LT CD4 ⁺. A pesar de que producen enzimas citolíticas, su papel en la psoriasis se relaciona en la elaboración de citocinas inflamatorias. Curiosamente, la restricción clonal de las células T de memoria residente en la epidérmicas parece limitado a las células CD8 ⁺.

Las células T reguladoras los defectos en la función supresora de estas, se ha encontrado en las lesiones de psoriasis. En ausencia puede contribuir a la inflamación sin control en la psoriasis.

2 Las citocinas

La interleucina-17A es una citocina producida por células Th17, se eleva en las lesiones de la psoriasis y suero de pacientes con psoriasis. Tiene muchas funciones que son relevantes para la psoriasis, incluyendo la activación, el reclutamiento, y la inhibición de la apoptosis de los neutrófilos; la mejora de la angiogénesis; la promoción de la liberación de otras citocinas inflamatorias (TNF-alfa, IL-1 e IL-6); y la activación directa de los queratinocitos que conduce a una mayor producción de quimiocinas.

La interleucina-22 se incrementan los niveles en la sangre de los pacientes con psoriasis y en las placas psoriásicas. El tratamiento de la psoriasis disminuye estos niveles.

IL-22 es producida por células Th17 y células Th22. Esta citocina estimula el crecimiento y la activación de los queratinocitos y tiene poco efecto sobre las células inmunes. En los queratinocitos, la señalización mediada por IL-22 a través de STAT3 estimula la hiperproliferación celular, la secreción de péptidos antimicrobianos, y la producción de metaloproteinasas de la matriz que soportan una mayor movilidad celular. (14)

3 Queratinocitos

El papel de los queratinocitos como estimulantes de la iniciación de la psoriasis es un tema de mucho debate. El fenómeno fundamental es la proliferación acelerada de los queratinocitos basales, así como la diferenciación de los queratinocitos de las capas espinosa y granulares que está asociado a la inducción de queratinas 6 y 16 en queratinocitos suprabasales .(7)

Los péptidos de queratinocitos derivados de antimicrobianos (AMP), incluyen beta-defensinas, catelicidinas, y psoriasina (S100A7), que pueden ser inducidos por trauma.

Los AMP tienen tanto quimioatrayentes como efectos inmunomoduladores en las células dendríticas de las células T y pueden contribuir a la inflamación cutánea, una de las teorías sobre el inicio de la psoriasis implica la regulación al alza de la AMP catelicidina IL-37 en la piel.

La hiperqueratosis es una característica de la psoriasis puede desarrollarse como resultado de los efectos de las citocinas producidas por las células inmunes. IL-22 es producida por células Th17 y promueve muchos de los cambios epidérmicos que se producen en lesiones psoriásicas. (8)

Tanto IL-22 e IL-20 son altamente expresadas en la piel psoriásica promueven alteraciones en el grosor epidérmico, defectos de maduración y en la regulación positiva de AMP. (6)

Las citocinas y quimiocinas producidas por los queratinocitos activados contribuyen al sostenimiento de la respuesta inflamatoria en la psoriasis a través de sus efectos sobre las células inmunitarias innatas y adaptativas. Análogos de la vitamina D de actualidad, así como los retinoides tópicos y orales afectan principalmente a esta vía en la psoriasis. (17)

Cambios vasculares

Las células endoteliales dentro de las placas psoriásicas expresan factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), prostaglandinas y óxido nítrico, que contribuye a la presencia de vasos tortuosos que son abundantes en la piel psoriásica. La circulación activa promueve la atracción y la transmigración de los leucocitos.

1.3 FACTORES DESENCADENANTES

Los factores desencadenantes son aquellos que suscitan psoriasis en individuos genéticamente predispuestos, se dividen en (5):

Externos: fenómeno de Koebner, el cual se presenta en el 25% de los pacientes 2 a 6 semanas después del traumatismo.

Infecciones: Principalmente las bacterianas hasta el 44% (faringitis por estreptococo) pueden inducir psoriasis, también la infección por VIH agrava la psoriasis. La asociación entre una infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A es significativa en individuos que presentan un primer brote de psoriasis en gotas; fundamentalmente cuando este se encuentra localizado en la orofaringe. El proceso por el cual la infección por este germen es capaz de desencadenar brotes de la psoriasis es explicado por diversas teorías. Las toxinas de estas bacterias son capaces de estimular al linfocito T y unirse a su receptor, es decir receptor de linfocitos T (TCR) que actúan como superantígenos, sin necesidad de ser procesados por las Células Presentadoras de Antígenos. Un superantígeno tiene la propiedad de activar de 1 a 10 % de las células T periféricas.(18)

Endocrinología: hipocalcemia (psoriasis pustulosa) y embarazo (impétigo herpetiforme).

Fármacos: litio, betabloqueadores, antipalúdicos, interferón y disminución rápida de corticoides.

El estrés emocional: exagera la enfermedad, *Farber* y colaboradores plantean la hipótesis de que como consecuencia de traumatismos físicos o emocionales se libera extraneuralmente, en la piel un neuropéptido sensitivo (sustancia P), esta sustancia actúa sobre los mastocitos, neutrófilos, linfocitos y macrófagos, al fijarse a los mastocitos induce su degranulación, con la liberación de mediadores inflamatorios induciendo la expresión de la selectina P y E, la proliferación de linfocitos T, la producción de IL-1, GM-CSF y síntesis de ADN por los queratinocitos. (19)

El tabaquismo: aumenta el riesgo de hipertensión, enfermedad vascular periférica, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y la muerte. En un meta-análisis de prevalencia de tabaquismo con psoriasis reveló una fuerte asociación de tabaquismo actual (OR de 1,78; IC del 95%: 1,52 a 2,06) como de ex fumadores (OR de 1,62, IC 95% 1,33-1,99) (20).

Los pacientes con tabaquismo activo son más propensos a desarrollar psoriasis de novo y tienen casi el doble de probabilidades de desarrollar psoriasis respecto a los no fumadores. El aumento de la prevalencia e incidencia del tabaquismo en pacientes con psoriasis, junto con numerosos riesgos cardiovasculares adversos del tabaquismo, apoyan el concepto de recomendar dejar de fumar a todos los pacientes con psoriasis.

La obesidad: se define como un índice de masa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Múltiples estudios han demostrado un aumento de la prevalencia de la obesidad con la psoriasis, en una revisión de más de 10.000 pacientes con psoriasis moderada a severa el IMC promedio fue de $30,6 \text{ kg / m}^2$.(21)

Al igual que en la población general de pacientes con psoriasis, se observó una correlación entre la gravedad de la enfermedad y la obesidad, se ha identificado que el riesgo de obesidad es más pronunciado en pacientes con psoriasis severa que en pacientes con psoriasis leve.

1.4 CUADRO CLÍNICO

La psoriasis en placas es la más frecuente, casi el 85-90% de los pacientes la padecen. Se caracteriza por la presencia de placas eritematosas, escamosas e infiltradas bien delimitadas, distribuidas en forma simétrica. Se observan placas de tamaño que varía entre una moneda y la palma de la mano y pueden persistir por meses o años. Las lesiones más grandes a menudo resultan de la coalescencia de otras más pequeñas. También pueden tener la forma de placas delgadas (menores de 0.75 mm) o de placas gruesas (mayores de 0.75mm). (22)

Se ha comunicado que la psoriasis en placas gruesas se asocia más con lesiones extensas y con un mayor compromiso de articulaciones y uñas. En cambio, la psoriasis delgada se asocia más a psoriasis en gotas, antecedentes de eccema y a una mayor incidencia de cáncer de piel.(23)

La psoriasis en gotas (<1cm) se ve frecuentemente en niños y adolescentes, generalmente después de episodios de infecciones respiratorias, muchas veces secundaria a estreptococo. Se caracteriza por la presencia de lesiones pequeñas poco persistentes (semanas a meses). Se presenta como manifestación inicial en el 14 a 17% de los pacientes y hasta el 44 a 49% de los niños, podrían desarrollarla durante la evolución de la enfermedad. La psoriasis flexural o inversa se encuentra localizada en la región de los pliegues (axilar, inguinal, submamario, etc). (24)

En la psoriasis eritrodérmica, las lesiones se extienden en más del 90% de la superficie corporal. Consiste en inflamación de la piel y reemplazo de la superficie cutánea por eritema, escama y exfoliación generalizada. Los pacientes pueden presentar malestar general, hiper o hipotermia, deshidratación, insuficiencia renal y alteraciones cardíacas que en ocasiones pueden ocasionar la muerte. Las alteraciones ungueales son frecuentes.(23)

La psoriasis pustulosa se caracteriza por la presencia de pústulas estériles, aisladas o coalescentes. Se clasifica en localizada y generalizada, de la primera, la psoriasis pustulosa palmo-plantar es la variedad más frecuente y se presenta más en las mujeres (70 a 90% de los casos). El tabaquismo se ha identificado como uno de los factores desencadenantes más importantes. En la psoriasis pustulosa localizada también se agrupa la acrodermatitis continua de Hallopeau (involucro distal ungueal) y la pustulosis palmo-plantar.

La psoriasis pustulosa generalizada tiene un inicio agudo, y puede estar precedida por psoriasis en placas, generalmente tras la suspensión de corticosteroides sistémicos, o presentarse *de novo*, es excepcional en la infancia y es más frecuente en el adulto mayor. (24)

Las uñas se afectan con frecuencia en la Psoriasis, generalmente entre el 30 al 50 % de los individuos, con mayor involucro en las uñas de las manos que las de los pies. (25) Las alteraciones ungueales más frecuentes y significativas son:

- a. Pits ungueal a modo de depresiones puntiformes.
- b. Leuconiquia y pérdida de transparencia de las uñas.
- c. Onicodistrofia severa.

La piel cabelluda se afecta hasta un 70-80 % de los pacientes con psoriasis y en esta localización la enfermedad tiene características peculiares, que la diferencian de la localizada en otras zonas corporales y que comparten un mayor desafío terapéutico. Cerca de la mitad de los pacientes con psoriasis en piel cabelluda aparece como placas eritematosas con escama gruesa o fina de coloración plateada, con síntomas descamativos y de prurito intenso lo que implica que tenga un impacto negativo sobre la calidad de vida dada la persistencia y visibilidad de las lesiones. El cabello dificulta la accesibilidad de los tratamientos tópicos, muchos de estos tienen poca aceptación por parte de los pacientes debido a sus características poco cosméticas. (26)

1.5 DIAGNÓSTICO

Una historia clínica completa, que incluya el interrogatorio y la exploración física dirigida, es suficiente para establecer el diagnóstico clínico. El examen histopatológico rara vez es necesario en casos difíciles. Histológicamente se muestra proliferación epidérmica con paraqueratosis, dilatación de vasos, infiltración de polimorfonucleares, leucocitos en el estrato corneo, infiltración perivascular de células mononucleares en dermis superior. (25)

1.6 CLASIFICACIÓN DE SEVERIDAD

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Escalas de medición para psoriasis

Numerosas escalas de medición se han propuesto para medir la severidad de la enfermedad y la efectividad de las terapias. Para la psoriasis, el rango de las medidas de la severidad es muy amplio y carecen de uniformidad y de validación. Dado que no existen marcadores biológicos disponibles para evaluar la severidad de la enfermedad, las escalas clínicas se utilizan en los protocolos de investigación y la práctica diaria para medir la severidad y la respuesta en el tratamiento. (27)

Área de superficie corporal (BSA)

Muchas evaluaciones de severidad de la psoriasis incorporan una estimación del área de superficie corporal involucrada. Lo más comúnmente utilizado para estimar BSA es la regla de los nueves. Se define como 9% de cobertura para la cabeza y cuello, cada brazo, pierna anterior y posterior, así como los cuatro cuadrantes del tronco respectivamente, dejando el 1% a los genitales. La BSA también se estima por el número de zonas de mano de los pacientes afectados, suponiendo que una palma refleja aproximadamente el 1% de BSA. (27)

Signos físicos: eritema, escama e infiltración

Las características de la placa como eritema, escama e infiltración han sido ampliamente utilizadas para evaluar la severidad de la psoriasis y la remisión. La validez de la suma de signos ha sido probado sólo con la Evaluación Global del Médico (Physician's Global Assessment (PGA)). La evaluación del eritema puede verse afectado por varios factores, incluyendo la geometría de visión, iluminación ambiental, el bronceado de la piel circundante, el edema y como factor de mayor impacto la experiencia y la agudeza visual del observador. La escama es un fuerte indicador de severidad de la enfermedad, sin embargo, la aplicación de cremas hidratantes rápidamente afecta la escama, por lo que es un parámetro inestable. La medición clínica de la escama se ha intentado con la ecografía sin embargo no existen estudios concluyentes en su utilización.

La infiltración de las lesiones psoriásicas es probablemente el parámetro más específico de la actividad. (27)

Evaluación global del investigador (IGA)

Es una medida estática de la severidad de la enfermedad basada en una evaluación global de las lesiones de la piel. También llamada Evaluación Global del Médico (PGA: Physician's global assessment), normalmente es una calificación de 5, 6 ó 7 puntos ordinal. La evaluación Global del Investigador se puede utilizar para mostrar la mejoría de la enfermedad.

Existen dos formas principales de evaluación global efectuada por el médico: la forma estática y la dinámica, en la forma dinámica el médico evalúa la mejoría global con respecto a la situación basal; esta última es difícilmente repetible, y se basa en la memoria del observador, por lo que la valoración estática, que evalúa las lesiones en cada visita, se ha convertido en el estándar.

Generalmente se emplea para valorar globalmente la psoriasis una puntuación comprendida entre 0 y 5 (0= sin lesiones; 1=casi sin lesiones; 2=leve; 3= moderada; 4= grave; 5= muy grave. Esta escala tiene como principales limitaciones su carácter subjetivo, y se han propuesto varias escalas alternativas, con rangos comprendidos entre 5 y 8 puntos. La ventaja de esta escala es la rapidez de su aplicación, y el hecho de que tenga un carácter estático y no comparativo (la situación en el momento de la determinación no es “mejor” o “peor” que ninguna determinación previa). (27)

<u>Score</u>	<u>Descripción</u>
0= sin lesiones	<ul style="list-style-type: none"> • No signos (hiperpigmentación)
1= casi sin lesiones	<ul style="list-style-type: none"> • Coloración: normal o rosado • Engrosamiento: no • Escama: no o mínima
2= leve	<ul style="list-style-type: none"> • Coloración: rosado o rojo pálido • Engrosamiento: detectable o leve • Escama: fina
3= moderado	<ul style="list-style-type: none"> • Coloración: rojo brillante, eritema • Engrosamiento: se distingue o moderado • Escama: Moderada
4= grave	<ul style="list-style-type: none"> • Coloración: brillante a rojo oscuro • Engrosamiento: severo • Escama: grave
5= muy grave	<ul style="list-style-type: none"> • Coloración: muy brillante a rojo oscuro • Engrosamiento: muy grave <p>Escama: muy grave</p>

Índice de severidad del área de psoriasis (PASI)

El PASI (Psoriasis Area Severity Index – Índice de severidad de la psoriasis), se relaciona con el eritema, la escama y el grosor presentes en el área afectada. La severidad de cada signo es analizada en una escala de 0-4; 0 significa que no hay alteraciones y 4 que existe la alteración más severa. El cuerpo es dividido en cuatro regiones que comprenden la cabeza, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores. En cada una de estas áreas, el porcentaje de superficie afectada es graduado con una escala de 0-6 (0 cuando no hay alteraciones, hasta 6 cuando la afectación es mayor del 90%). El puntaje máximo es de 72. Según su valor la severidad de la psoriasis se clasifica en leve (PASI < 10), moderada- grave (PASI ≥ 10) (26).

La fórmula con la que se calcula el PASI es la siguiente:

$$\text{PASI} = 0,1 \times S_c \times (E_c + I_c + D_c) + 0,2 \times S_s \times (E_s + I_s + D_s) + 0,3 \times S_t \times (E_t + I_t + D_t) + 0,4 \times S_i \times (E_i + I_i + D_i)$$

Donde S es la puntuación correspondiente a la extensión, E la correspondiente al eritema, I corresponde a la infiltración o grosor, y D corresponde a la descamación en cada zona, y los subíndices c, s, t, e i a las regiones cabeza/cuello, extremidades superiores, tronco y extremidades inferiores, incluyendo nalgas, respectivamente.

La utilidad del PASI es débil cuando los pacientes presentan una superficie corporal afectada menor de 10%, con el riesgo de subestimar el grado general de mejoría, porque los cambios en el PASI dependen enteramente del índice de severidad y la extensión de la placa. (27)

Cuestionario sobre la calidad de vida del paciente con psoriasis DLQI

Este cuestionario fue diseñado para adultos o pacientes mayores de 16 años, cada pregunta tiene un puntaje de 0 a 3, donde muchísimo equivale a 3, mucho: 2, un poco: 1, nada: 0 y sin relación: 0. Si una pregunta no es contestada el puntaje es 0. Si dos o más preguntas se dejan sin responder, no se puede calificar el cuestionario. Si en la pregunta 7 la respuesta es sin relación, el puntaje es 3. Si se responde no, hay que contestar el inciso que viene debajo de la pregunta donde la puntuación va de 0 a 2. La puntuación total se calcula sumando todas las preguntas. El cuestionario tiene un puntaje máximo de 30 y un mínimo de 0. A mayor puntaje hay una mayor alteración en la calidad de vida del paciente con psoriasis. El resultado se puede expresar en porcentaje tomando la puntuación máxima de 30.

Interpretación del cuestionario sobre la calidad de vida del paciente con psoriasis

0-1	No afecta para nada la vida del paciente
2-5	Afecta de manera leve la vida del paciente
6-10	Afecta de manera moderada la vida del paciente
11-20	Afecta de manera severa la vida del paciente
21-30	Afecta de manera extremadamente severa la vida del paciente

Escala análoga visual del prurito

Ribera y cols. 2004 refiere que, en la psoriasis, el prurito influye de manera importante en la calidad de vida del paciente, tanto en su esfera psicoemocional como en las relaciones de sujeto con su entorno laboral y social afectando incluso a los aspectos más personales y cotidianos de la vida.

Los pacientes indican el nivel de prurito que sienten en las últimas 24 horas, dentro de una escala del 0 al 10, en la que 0 representaba ninguno y 10 el peor imaginable.

1.7 TRATAMIENTO

Clásicamente, la psoriasis ha sido tratada con agentes tópicos, sistémicos y fototerapia. Dichas modalidades de tratamiento pueden combinarse entre ellas, y, de este modo, potenciar su efecto terapéutico. De todos ellos, el tratamiento tópico representa el primer escalón terapéutico y punto de partida para el tratamiento de la psoriasis (28). Alrededor del 80% de los pacientes presentan la enfermedad leve y la mayoría son tratados con medicamentos tópicos. Los tratamientos tópicos están indicados en las formas leves que afecten a menos del 10% de la superficie corporal. Una limitación del tratamiento tópico es el bajo cumplimiento. Las desventajas de la terapia tópica incluyen el tiempo necesario para la aplicación, la necesidad de tratamientos de mantenimiento a largo plazo y la incompleta eliminación de las lesiones por lo que la adherencia de los regímenes en la actualidad son un desafío. (29)

Los tratamientos tópicos más utilizados de primera línea en pacientes con psoriasis en placas son los corticoesteroides potentes, los análogos de la vitamina D3, preparados a base de alquitrán de hulla, ditranol, ácido salicílico y los retinoides tópicos. (30) Aunque estos medicamentos pueden proporcionar algo de alivio y control de los síntomas, pueden estar asociados con efectos no deseados.

La fototerapia es un tratamiento adyuvante de la psoriasis, desafortunadamente no es accesible para todos los centros dermatológicos; la luz ultravioleta (UV) ha sido beneficiosa para el control de lesiones en la piel psoriásica. A modo de ejemplo, los pacientes a menudo notan mejoría en las lesiones de la piel durante los meses de verano. La radiación UV actúa a través de efectos antiproliferativos (desaceleración de la queratinización) y los efectos antiinflamatorios (inducción de la apoptosis de las células T patógenas en placas psoriásicas). (31)

La terapia con radiación ultravioleta B (UVB) (de 290 a 320 nm) se emplea en pacientes con enfermedad extensa, solo o en combinación con alquitrán tópico. El mecanismo de acción de UVB es probablemente a través de sus efectos inmunomoduladores. (32)

La UVB de banda estrecha (311 nm) es una alternativa del tratamiento estándar. La dosis es más eficaz que los rayos UVB de banda ancha en la desaparición de las placas psoriásicas. La apoptosis de las células T es más común con 311 nm que con UVB de banda ancha. (32)

El láser Excimer es otro avance en la terapia ultravioleta para la psoriasis, implica el uso de una radiación de alta energía 308 nm. Este láser permite el tratamiento de la piel involucrada a dosis considerablemente más altas que los rayos UVB pueden ser administrados a las placas psoriásicas de forma dirigida en comparación con la fototerapia tradicional.(33)

a. TRATAMIENTO SISTÉMICO

La Terapia Sistémica es aplicable en pacientes con: Compromiso del área de superficie corporal mayor del 10% o PASI (Psoriasis Area and Severity Index) superior a 10, pobre respuesta a la terapia tópica, restricciones psicológicas o físicas, con detrimento en la calidad de vida, compromiso de zonas visibles o de manos y pies, artropatía psoriásica, psoriasis pustulosa y psoriasis eritrodérmica.

Dentro de esta categoría, algunos de los posibles tratamientos a aplicar son:

Metotrexato: Aprobado en 1971 por (FDA) para el tratamiento de la psoriasis grave, interfiere en la síntesis de ADN y la replicación celular. Además, posee propiedades moduladoras de la respuesta inmune sobre los linfocitos T y actúa suprimiendo la quimiotaxis de los neutrófilos. Administración: VO o VP (intramuscular, intravenosa o subcutánea) no influye en efectividad o tolerancia.

Ciclosporina: Agente inmunosupresor oral y parenteral aprobado por la FDA en 1983, para psoriasis grave. Reduce 75% del PASI en 50% a 70% de los pacientes después de 12 a 16 semanas. Pertenece al grupo de los inhibidores de la calcineurina, la cual es responsable de la activación de la transcripción de interleucina 2 (IL-2) y de otras linfocinas, por lo tanto, conlleva a una reducción en la función de las células T efectoras. Se usa en combinación o en rotación con bajas dosis de metotrexato, acitretina, micofenolato de mofetilo, fumaratos, sulfasalazina y agentes biológicos. La combinación con análogos de la vitamina D3 o corticosteroides permite la reducción de la dosis de ciclosporina sin perder la efectividad.

Retinoides: la acitretina es utilizada desde 1984; es un metabolito del etretinato. Influye en la actividad mitótica y en la diferenciación de los queratinocitos y reduce la migración intraepidérmica de los neutrófilos.

Combinaciones: (Acitretina y UVB o PUVA) al comparar los esquemas combinados con la monoterapia, los primeros son más eficaces (94% Vs. 65% en 10 semanas), limitan la frecuencia y duración del tratamiento, y disminuyen la dosis acumulada. Bajas dosis de acitretina, en el rango de 10 a 25 mg diarios, son usualmente efectivas cuando se utilizan con fototerapia.

Terapias Biológicas:

Los agentes biológicos son importantes opciones de tratamiento para la psoriasis moderada a grave en placas. Los productos biológicos disponibles para la psoriasis tienen una excelente tolerabilidad, eficacia a corto y largo plazo. Esta clase de tratamientos consiste en la fusión de proteínas y anticuerpos monoclonales que tiene como objetivo la actividad de células T o citocinas inflamatorias inhibiendo o modulando el sistema inmune (25). Los agentes biológicos se pueden clasificar de acuerdo a su mecanismo de acción o blanco terapéutico, en moduladores de linfocitos T e inhibidores de citocinas. (34) Las terapias biológicas disponibles para el tratamiento de la psoriasis incluyen etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab, sucukinumab entre otros. (35)

Los inhibidores de TNF-alfa tienen potencial para activar las infecciones latentes, como tuberculosis y producen aumento de infecciones en pacientes con AR tratados con etanercept, infliximab y adalimumab. (34)

El etanercept es un inhibidor TNF-alfa aprobado por la FDA para la artritis psoriásica y en psoriasis moderada severa en placas. La dosis estándar para adultos es de 50 mg dos veces por semana, los primeros tres meses de tratamiento, seguido de una inyección de 50 mg una vez a la semana como terapia de mantenimiento. (35)(36)

Infliximab es un inhibidor del TNF-alfa útil en pacientes con psoriasis moderada a severa con buena tolerancia. (37) La dosis estándar para adultos es de 5 mg / kg vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, continuando cada ocho semanas. Se sabe que la respuesta de mantenimiento es más tolerada, con menos efectos adversos relacionados con la perfusión que el resto de alternativas de tratamientos biológicos.

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con actividad contra TNF-alfa, se utilizó en un principio para pacientes con artritis reumatoide y también artritis psoriásica, aprobado por la FDA para el tratamiento de psoriasis moderada a grave que son candidatos a la terapia sistémica o fototerapia. La dosis estándar para adultos es de 80 mg vía intravenosa, seguido de 40 mg cada dos semanas.(26)

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano que se dirige a IL-12 e IL-23. Indicado para el tratamiento de psoriasis en placas moderada a grave que son candidatos para fototerapia o terapia sistémica. La dosis se calcula por Kg/ peso, para adultos ≤ 100 kg es de 45 mg administrados en las semanas 0, 4, y cada 12 semanas. La eficacia de ustekinumab parece persistir en el tiempo. Efectos adversos relacionados con el fármaco poco frecuentes, son el síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior y erupción linfomatoide medicamentosa descrito únicamente en dos pacientes. (8) (38)

Secukinumab es un anticuerpo monoclonal anti-IL-17A, eficaz en psoriasis en placas moderada grave. La dosis estándar para la psoriasis en placa es de 300 mg por vía subcutánea una vez por semana en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, seguido de 300 mg cada cuatro semanas.(34)

Ixekizumab anticuerpo monoclonal humanizado contra la IL-17A fue aprobado en marzo del 2016, para el tratamiento de psoriasis en placas moderada a grave. La dosis estándar es de 160 mg en la semana 0, seguida de 80 mg en las semanas 2, 4, 6, 8, 10, y 12. Posteriormente, se dan 80 mg cada cuatro semanas. (34)

Otros agentes inmunosupresores que se utilizan en casos seleccionados en psoriasis grave son hidroxiurea , 6-tioguanina y azatioprina , que tienen un lugar el tratamiento de la psoriasis cuando no se pueden utilizar otras modalidades sistémicos y tacrolimus . Daclizumab , se utiliza para la prevención del rechazo del trasplante renal, y el fármaco quimioterapéutico contra el cáncer paclitaxel también están bajo investigación para su uso en la psoriasis grave .

Apremilast es un inhibidor de la fosfodiesterasa 4 el cual reduce la producción de múltiples citocinas implicadas en la patogénesis de la psoriasis, su vía de administración es vía oral indicada en psoriasis moderada a grave. Dentro de sus efectos adversos a corto plazo está la diarrea, que ocurre en el 15 - 20 % de los pacientes, los efectos se reducen al aumentar de forma progresiva la dosis, en pacientes con enfermedad renal crónica terminal la dosis recomendada es de 30 mg una vez al día.(39)

Terapias futuras - Existen múltiples terapias en fase de desarrollo para el tratamiento de la psoriasis, con diferentes mecanismos por ejemplo dirigidas a la vía Th17 como brodalumab y briakinumab se han desarrollado para orientar esta vía.(8)

Las proteínas cinasas Janus son un subgrupo de proteínas cinasas cruciales en la iniciación de las vías de señalización activadas por citocinas. Existen 4 tipos de proteínas cinasas Janus: las Janus cinasa 1, 2 y 3 (JAK 1, JAK 2, JAK 3) y la proteína tirosina cinasa 2 (40).

Se dirigen a la interrupción de la señalización celular, se encuentran tofacitinib, baricitinib.(34) La mayoría de los tratamientos biológicos tienen un papel relevante en la activación de linfocitos, macrófagos, neutrófilos y mastocitos, y además regulan actividades como la actividad hormonal, la división celular y la expresión génica.

b. TÓPICOS, ÚNICOS Y COMBINADOS

Alquitranes

Los alquitranes y sus derivados purificados se obtienen por destilación del carbón de hulla y de la madera. Están formados por más de 10.000 componentes, entre los que destacan los hidrocarburos aromáticos policíclicos (bencenos, naftalenos, cresoles y fenoles) (41). El alquitrán de hulla tiene efectos antiproliferativos y modula eventos inflamatorios en la psoriasis. Por su efectividad siguen siendo una buena alternativa terapéutica en la psoriasis.

Una de sus principales ventajas es que una vez obtenida la mejoría, la recidiva de las lesiones suele ser más tardía que con los corticoides y no tienen efecto rebote. Pueden usarse solos, en forma de monoterapia, combinados con UVB o con otros fármacos tópicos o bien como coadyuvantes de tratamientos sistémicos. Se formulan a concentraciones entre el 1 y el 5% en diferentes vehículos según el área a tratar, aunque no existe una estandarización en la formulación. Su principal indicación es la psoriasis en placas no extensa (42).

Al aplicarse de forma oclusiva, son uno de los tratamientos más efectivos para la psoriasis de palmas y plantas (43).

A pesar de la enorme experiencia con alquitranes en el tratamiento de la psoriasis, hay pocos estudios comparativos y controlados con placebo que sustenten su eficacia y su seguridad, hay algunos estudios, que los comparan con el calcipotriol, y se observa que este último es más efectivo (44)(45)(46).

En la psoriasis grave son la base del método de Goeckerman, que consiste en aplicar la pomada de alquitrán por la noche, o bien durante 3 h en hospitalización, seguido de la exposición a una fuente de UVB a dosis suberitematógenas (47). Con este método se consigue el blanqueamiento de la psoriasis en 2 o 3 meses (24-36 sesiones). Según un análisis realizado por expertos sobre ensayos controlados, entre 1986 y 2006, las mejores terapias en pacientes con psoriasis moderada-grave serían el método de Goeckerman y el rePUVA, con los que a las 12 semanas el 100% de los pacientes consigue el PASI-75 (48). En este mismo estudio, el método de Goeckerman y el rePUVA también fueron considerados los tratamientos con mejor perfil de seguridad. Ahora bien, los alquitranes cada vez se utilizan menos por la escasa aceptación que tienen entre los pacientes por su olor, porque manchan la piel y la ropa, lo que produce una baja adherencia al tratamiento.

Dentro de sus efectos adversos pueden irritar y causar foliculitis y son fototóxicos y, por lo tanto, el paciente no debe exponerse al sol ni a una fuente de radiación UV durante las 24 h siguientes a su aplicación. También pueden causar broncoconstricción en pacientes asmáticos. Existen varios estudios epidemiológicos que han demostrado que la exposición al alquitrán en personas con exposición laboral, aumenta el riesgo de cáncer de piel, escroto o broncogénico, y que en roedores pueden ser cancerígenos por su contenido en hidrocarburos aromáticos policíclicos.

Hasta la fecha no se ha comprobado en la práctica un aumento de la incidencia de cáncer cutáneo en pacientes con psoriasis expuestos exclusivamente al tratamiento con brea de hulla (49)(50), aunque en pacientes tratados con PUVA pudieran actuar como carcinogénicos (51) .

Goodfield y et al. compararon la eficacia y seguridad de alquitrán de hulla al 1 % en loción Vs alquitrán de hulla al 5 % con psoriasis en placas de leve a moderada intensidad, interviniendo con la aplicación de tres veces al día durante 12 semanas encontrando en un SCA a las 12 semanas (-10.6%, 95% CI -20.6% a -0.5%, p=0.04) y un PASI (-11.7%, 95% CI -23.8% a 0.4%, p=0.06) que favorecía el uso de alquitrán de hulla al 1% en loción. (52)

Inderjeet Kaur en el 2001 realizó un estudio comparativo en la India entre calcipotriol 0.005% Vs magistral de alquitrán de hulla 5% + (3% ácido salicílico y vaselina) más exposición solar por 2 horas en 10 pacientes, presentaron disminución > del 50% de PASI a las 8 semanas 9 (90%) y 8 (80%) para calcipotriol y alquitrán de hulla al 5 % respectivamente. (45)

Sharma et al. encontró, resultados muy afines al estudio previo, con la diferencia que los pacientes no requerían exposición a la luz solar, el tiempo de estudio fue a 12 semanas y un número mayor de pacientes estudiados. Encontrando que de las 10-12 semanas entre los dos grupos no se encontró diferencia significativa, con una reducción media de $71.9 \pm 13.3\%$ en la escala de ESI con calcipotriol, compara con $69.4 \pm 15.4\%$ de alquitrán de hulla ($p > 0.05$). (53)

Tzaneva et al. en un estudio doble ciego no encontró diferencia significativa al comparar alquitrán de hulla 1% (Exorex) Vs calcipotriol crema con una $p 0.77$, valorando los siguientes parámetros eficacia, seguridad, aceptación cosmética y adherencia al tratamiento. (54)

Otros estudios

Referencia	N	Criterios y medida de evaluación	Resultados	Tiempo de Estudio
Griffiths y cols. 2006 1. Propionato de clobetasol champú 0,05% OD 2. Champú con alquitrán con (extracto de aceite de cacahuete de AH 0,3% aceite de coco 0,3%, solución de AH 0,1%, alcohol oleico 1%, alquitrán 0,3%) BD	162	Criterio de inclusión: Psoriasis moderada a grave en piel cabelluda (que afecta al menos al 15% del área del cuero cabelludo) La media de TSS: 6,2 (rango 0-9)	TSS, CI (22.48; 21.21) GSS, CI (21.36; 20.67) $p < 0.0001$ Clobetasol champú reducción de 48% a 29% a las 4 sem. AH champú reducción 54% a 46% ($p < 0.0007$).	4 semanas
Pinheiro y cols. 1997 1. AH 5% crema (BD) 2. Calcipotriol 50 µg/g ungüento (BD)	122	Criterio de inclusión: BSA >100 cm ² La línea media de severidad de score no reportado	Reducción con calcipotriol 72.3% Vs AH/alantoina/hidroco rtisona 49.1% $p < 0.02$	8 semanas
Mckinnon y cols 1. Calcipotriol solución, 50 µg/g BD 2. Champu AH 1%, aceite de coco 1%, ac. salicílico 0.5% OD.	238	Criterio de inclusión: Psoriasis leve a moderada de piel cabelluda La media de TSS: 5.1 (rango 0-12)	Reducción de 57 % Vs 37 % respectivamente OR 3.2 calcipotriol, 95% CI 2.0–5.2 $p < 0.001$.	8 semanas

Liquor carbonis detergens

El Licor carbonis detergens (LCD), comúnmente conocida como " alquitrán de oro ", se considera un derivado del alquitrán de hulla en combinación con licor a una concentración del 20% y emolientes. (47)

En la terapia de Goeckerman empleada desde 1925, en donde combinan dosis bajas de UVB de banda estrecha con alquitrán de hulla puro se consideró eficaz en su momento, pero mal aceptado por sus características físicas que reducía la adherencia al tratamiento. Es por esto, que se empleó como una alternativa licor carbonis detergens la cual, ha sido un combinación eficaz y más aceptada estéticamente.(55)

Una forma de preparación de un ungüento de liquor carbonis detergens también nombrado Liquor carbonis de picis, es mezclar 10 g de alquitrán de hulla con 5 g de polisorbato 80 y a continuación añadir 985 g de pasta de óxido de zinc. Los extractos o soluciones alcohólicas de alquitrán se han incorporado también en pomadas o se utilizan como soluciones de fricción.

Las soluciones tópicas de alquitrán (Picis licor carbonis o carbonis licor detergens) están preparadas por 200 g de alquitrán de hulla, 50 g de polisorbato 80, y alcohol 1.000 ml. Estas fórmulas pueden variar según el fabricante con diferentes fracciones de alquitrán y vehículo, por lo tanto, modifica la eficacia de estas formulaciones y a su vez la respuesta terapéutica. Se han empleado los extractos del alquitrán de hulla (1% - 20%) disuelto en geles, lociones y champús con la finalidad de aumentar la aceptabilidad cosmética. (56)(57)

Uno de los primeros estudios realizados 1970 comparando la eficacia como monoterapia para la psoriasis fue con pix lithantracis 1% Vs. liquor carbonis detergens al 20%, demostraron ser igual de eficaces con diferentes concentraciones y vehículos. (58)

Bagel et al. 2009 comparo la respuesta a la exposición de tres veces a la semana de UVB estrecha con liquor carbonis detergens y sin la exposición a rayos UVB durante 12 semanas, en un total de 12 pacientes. Encontrando que ambas formas de tratamiento condujeron a completar el aclaramiento en aproximadamente 92% al final del tratamiento. La respuesta después de cuatro semanas de estudio con LCD fue más rápida con una diferencia significativo ($p = 0,025$). (18)

Alora-Palli et al. 2010 comparo liquor carbonis destilado al 15% solución Vs. Calcipotriol 0.005% crema, determinando eficacia, tolerancia y aceptación cosmética por parte de los pacientes con psoriasis moderada en placas, durante 12 semanas.

Los resultados fueron concluyentes con una superioridad del LCD evaluado por PGA y PASI con una reducción del 58% Vs 37% de calcipotriol con una $p < 0.05$ manteniendo su respuesta 6 semanas posterior al estudio, respecto a su aceptación no se encontró diferencias entre ambos grupos y los efectos adversos reportaron dos pacientes con foliculitis y otro con fotosensibilidad en aquellos pacientes con LCD. (59)

Estudios que valoran la eficacia de LCD.

Referencias	N	Criterios y escala de evaluación empleada	Resultado	Tiempo de estudio
Tham y cols. 1994 1.Liquor picis carbonis 15% AH en crema(OD) 2. Calcipotriol 50 µg/g unguento(BD)	30	Criterios de inclusión: (simétrica)Tronco, ext. sup e inf . Se evaluo a las 0-2-4 y 6 semanas PASI 6,65 de 64,8	PASI disminuyo 69.8 % calcipotriol Vs 30.9 %. $p < 0.001$ Reducción con Calcipotriol (eritema, induración y escama) $p < 0.05$	6 semanas

Referencias	N	Criterios y escala de evaluación empleada	Resultado	Tiempo de estudio
<p>Alora-Palli y cols. 2010</p> <p>1.Liquor carbonis destilado (15% equivale a 2.3% de AH) solución (BD)</p> <p>2. Calcipotriol 0.005% crema (BD)</p>	60	<p>Criterio de inclusión: 3-15% BSA tronco y extremidades sup. e inf. (exclusión de cabeza, ingles, palmas y plantas)</p> <p>PASI y PGA 0 (línea de base), 2, 4, 8, y 12 (final del tratamiento), y 18 (6 semanas después de retirado)</p>	<p>PASI: 8 semanas</p> <p>LCD 48.9 % vs 34.2 % para calcipotriol (p< 0.05)</p> <p>12 semanas</p> <p>LCD 58.2% vs 36.5 % para calcipotriol (p< 0.05)</p> <p>12 semanas</p> <p>PGA de 3.1 a 1.6 con LCD y 3.0 a 2.2 calcipotriol (p< 0.05)</p>	12 semanas
<p>Thawornchais y cols. 2007</p> <p>1.Liquor carbonis detergens 10% crema de AH(BD)</p> <p>2.Valerato de betametasona 0.1% crema (BD)</p>	58	<p>Criterio de inclusión: Leve y moderado</p> <p>Línea media de PASI: 17.4</p>	<p>Disminución del PASI 38.39% con LCD Vs 69.36% con betametasona</p>	6 semanas

Referencias	N	Criterios y escala de evaluación empleada	Resultado	Tiempo de estudio
Kanzler y cols 1993 1. Lliquor carbonis detergens 5% (BD) 2. Emoliente(BD)	18	La gravedad de la psoriasis en placas se sumando las puntuaciones individuales de los observadores Lesiones semejantes en ambos hemicuerpos	Mejoría del 35.3% emoliente Vs 48.7% con LCD	4 semanas
Lillis J et al 2010 1. Lliquor carbonis destilado (15%) (BD) 2. Calcipotriol 0.005% crema (BD)	60	Criterio de inclusión: 3-15% BSA tronco y extremidades sup. e inf. Exclusión de cabeza, ingles, palmas y plantas) PASI y PGA 0 (línea de base), 2, 4, 8, y 12 (final del tratamiento), y 18 (6 semanas después de retirado)	PASI: 12 semanas LCD 58.2% vs 36.5 % para calcipotriol (p< 0.05)	12 semanas
Thawornchaisit 2007 1. Valerato de betametasona 0.1 % BD 2.Liquor carbonis detergens 10% BD	58	La severidad de la psoriasis leve y moderada se midió PASI a las 2-4-6 sem en ext. sup e inf y tronco. Exclusión embarazadas y psoriasis el PC	PASI de 38.39% con LCD AL 10% y de 69.36% con betametasona IGA de 24.99% con LCD y de 76.67% con betametasona	6 semanas

Esteroides tópicos

Los corticosteroides tópicos siguen siendo la base del tratamiento de la psoriasis a pesar del desarrollo de nuevos fármacos. Los corticosteroides ejercen acciones antiinflamatorias, antiproliferativa, inmunosupresoras al afectar la transcripción de genes. Actúan aclarando las placas y reduciendo la inflamación, pero difícilmente curan las lesiones de forma completa y duradera. (60)

Aunque sea muy eficaz, el uso prolongado de esteroides tópicos puede causar efectos secundarios adversos. Además, los esteroides solos no abordan los múltiples factores fisiopatológicos que causan la enfermedad. Algunos tratamientos de psoriasis que utilizan esteroides de alta potencia combinados con medicamentos no esteroideos tales como los análogos de la vitamina D se han utilizado durante muchos años para controlar la enfermedad, no sólo para el tratamiento a corto plazo de la enfermedad, sino también a largo plazo para minimizarla recurrencia.

Samarasekera EJ et al, realizaron una revisión sistemática y metanálisis de 48 estudios donde utilizaron tratamientos tópicos para psoriasis de tronco y extremidades, la efectividad del tratamiento fue evaluada por IGA, concluyendo que los esteroides de alta potencia son los más efectivos con una respuesta del 78% de mejoría.(60)

Se presentó un estudio abierto, multicéntrico en el 2011 por Hudson et al, diseñado para evaluar un régimen terapéutico entre semana / fin de semana con el empleo de calcitriol ungüento 3microg/g y propionato de clobetasol spray al 0.05 % para la psoriasis en placa moderada. Los participantes aplicaron ungüento de calcitriol 3 microg/ g dos veces al día en los días laborables y propionato de clobetasol spray al 0,05 % dos veces al día los fines de semana durante un máximo de 4 semanas. Los participantes fueron evaluados al inicio del estudio y a la semana 2 y 4. Los resultados de este estudio demuestran que un régimen de 4 semanas de calcitriol ungüento 3 microg/ g de lunes a viernes y spray de propionato de clobetasol al 0.05 % los fines de semana es eficaz y bien tolerado para el tratamiento de la psoriasis en placa moderada.

La técnica de la terapia de pulso fue desarrollada en los ensayos controlados con placebo hace más de una década. Katzy y cols, evaluaron el uso de betametasona para el tratamiento de mantenimiento a largo plazo. Después del tratamiento a corto plazo, dos veces al día durante 2 – 3 semanas, 38 de 59 sujetos lograron mejoría del 85% desde el inicio y continuaron en la segunda fase del estudio. A partir de entonces, los sujetos fueron asignados al azar para uso de fin de semana de betametasona o placebo.

Setenta y cuatro por ciento (74%) del grupo de betametasona y el 21% del grupo de placebo mantuvieron la remisión clínica durante 12 semanas, lo que sugiere que la dosificación de pulso es segura y eficaz para el tratamiento a largo plazo.(61)

INHIDORES DE CALCINEURINA TACROLIMUS

El tacrolimus, es un inmunosupresor su mecanismo de acción implica la unión de tacrolimus a la proteína transportadora de inmunofilina, lo que bloquea, a su vez, la activación desfosforilativa por calcineurina del factor nuclear de las células T activadas, que se transloca al núcleo donde desencadena la expresión del gen citocina. (62)

Su formulación en ungüento, disponible en México, consta de 1 g de pomada al 0.1% y 0.03% que contienen 1 mg y 0.3 mg de tacrolimus monohidratado respectivamente, en aceite mineral, parafina, propilencarbonato, petrolato y cera blanca. (62)

Los efectos adversos han consistido, sobre todo, en intenso ardor y prurito en el 30 a 40% de los pacientes, en el sitio de aplicación. Estos síntomas suelen remitir en unos pocos días. (30)

El tacrolimus tópico a diferencia de los corticoides, no causa atrofia ni telangiectasias con su uso prolongado, lo que proporciona mayor ventaja. Una de las posibles explicaciones es que el tacrolimus no afecta las células endoteliales, los queratinocitos ni los fibroblastos, por ende no afecta la síntesis de colágeno.(19)

Carroll et al en el 2005 realizaron un estudio derecha-izquierda, para demostrar la efectividad del tacrolimus ungüento 0.1% cuando es combinado con un producto que mejora su penetración como el ácido salicílico, comprobando su efectividad por IGA en psoriasis en placas con siguientes resultados 17% v3s 46 %. (63)

El tacrolimus es capaz de inhibir varios procesos celulares que se consideran importantes en la patogénesis de la psoriasis, por ejemplo, la transcripción de citocinas proinflamatorias, hiperproliferación de queratinocitos y la expresión de HLA-DR en la piel psoriásica lesionada.

TRATAMIENTO COMBINADO

Calcipotrieno (calcipotriol) / dipropionato de betametasona (calcipotriol 50 mg / g de betametasona y 0,5 mg / g)

Calcipotrieno (calcipotriol) / dipropionato de betametasona (calcipotriol 50 mg / g de betametasona y 0,5 mg / g), es una combinación a dosis fija de un análogo de la vitamina D3 y un corticosteroide para el tratamiento tópico de la psoriasis vulgar del tronco, las extremidades y piel cabelluda en adultos. Calcipotrieno / dipropionato de betametasona tiene una absorción sistémica baja y muestra propiedades anti-inflamatorias e inmunorreguladoras locales. Reduce la hiperproliferación y ayuda a normalizar la diferenciación de los queratinocitos.

Los efectos adversos de los corticoesteroides, especialmente de alta potencia, incluyen atrofia cutánea, estrías, formación de telangiectasias, erupciones acneiformes y dermatitis oral. La supresión del eje hipotálamo- pituitaria-adrenal (HPA) puede ocurrir con el uso por tiempo prolongado en grandes cantidades, particularmente si son utilizados con oclusión o si se utiliza un corticoide súper potente en grandes extensiones de piel. (64)

Unos de los inconvenientes más importantes de los corticoides tópicos es el desarrollo de taquifilaxia, fenómeno que consiste en su alta efectividad al inicio, pero pérdida de esta efectividad con su uso prolongado. Para evitar la taquifilaxia y de otros efectos adversos se ha propuesto la aplicación en dosis

de reducción de los corticoides de alta potencia dos veces al día por 2 semanas, luego solo fines de semana. La cantidad de los corticoides potentes debe estar limitada de 50 a 60 gr por semana.(64)

Kragballe et al, en el 2009 compararon la efectividad y seguridad de la combinación de Calcipotrieno (calcipotriol) / dipropionato de betametasona y del calcipotriol aplicado una vez al día en psoriasis de piel cabelluda, demostraron que la combinación es más efectiva.(65)

Kragballe et al, en el 2009	N	Mejoría IGA
Análogo Vitamina D	105	31.4 %
Análogo Vitamina D + Corticoide	207	68.6 %

Fleming en el 2010 realizó un estudio con 364 pacientes con diagnóstico de psoriasis, para evaluar la efectividad y seguridad de la combinación de Calcipotrieno (calcipotriol) / dipropionato de betametasona por medio de la escala de evaluación global del investigador (IGA). Concluyendo que la combinación es más efectiva que el placebo, el calcipotriol y que dipropionato de betametasona.(66)

Fleming 2010	N	Mejoría IGA
Placebo	40	0 %
Corticoesteroide potente	83	16.9 %
Análogo Vitamina D	79	11.4%
Análogo Vitamina D + Corticoide	162	27.2 %

Langley RG et al, desarrollaron un estudio con 358 pacientes con psoriasis, para evaluar la efectividad y seguridad de la combinación de Calcipotrieno (calcipotriol) / dipropionato de betametasona en gel por medio de la escala de evaluación global del investigador (IGA). Concluyendo que la combinación es más efectiva y segura comparada con placebo en gel y calcipotriol.(67)

Langley RG et al 2011	N	Mejoría IGA
Placebo	91	5.5 %
Análogo Vitamina D	184	17.9 %
Análogo Vitamina D + Corticoide	183	39.9 %

Otros estudios Calcipotriol 50 µg/g plus dipropionato de betametasona 0.5 mg/g

Referencia	N	Criterios y escala de medición	Resultados	Tiempo de estudio
Jemec y cols. 2008 1. Placebo 2. Calcipotriol 50 µg/g plus dipropionato de betametasona 0.5 mg/g gel OD 3. Dipropionato de betametasona 0.5 mg/g gel OD 4. Calcipotriol 50 µg/g gel OD	1505	Criterios de inclusión: Afección > del 10% de la superficie de piel cabelluda; de leve a muy grave de acuerdo con el PGA. La media de la puntuación basal: 6,8 (rango 0-12)	IGA CBG 71.2% Vs betametasona 64.0%; calcipotriol 36.8% VS 22.8%	8 sem
Kragballe y cols 1. Calcipotriol 50 µg/g plus	207	Psoriasis en piel cabelluda > del 10 %	IGA a las 8 semanas	8 sem

Referencia	N	Criterios y escala de medición	Resultados	Tiempo de estudio
dipropionato de betametasona 0.5 mg/g gel BD 2. Calcipotriol 50 µg/g gel BD		Periodo 0-4-8 semanas IGA	CBG 54.1 VS 34.5 calcipotriol	
Langley RG et al 2011 1. Placebo 2. Calcipotriol 50 µg/g + dipropionato de betametasona 0.5 mg/g gel OD 3. Dipropionato de betametasona 0.5 mg/g gel OD	458	Psoriasis vulgar en extremidades superiores tronco e inferiores. Periodo 0-4-8 semanas IGA y PASI	PASI 57 vs 41.9 Vs 17.9 IGA 39.9% Vs 17.9% Vs 5.5%	8 sem
Tyringy cols. 2010 1. Placebo 2. Calcipotriol 50 µg/g + betametasona 0.5mg/g gel OD	160	Criterio de inclusión: Afección > del 10% de la superficie de piel cabelluda; Evaluación global del investigador con una afección "moderada" Media de puntuación IGA: 6.3 (rango 0-12)	IGA CBG 71.9% Vs vehículo 40.5%	8 sem

Terapias de mantenimiento

Las terapias de mantenimiento en psoriasis se han utilizado hoy en día para prevenir los efectos secundarios de los medicamentos con esteroides de alta potencia.

Cassano N. et al, 2006, realizaron un estudio para evaluar la efectividad y seguridad de 4 semanas de tratamiento con calcipotriol/betametasona y los efectos al aplicar por las siguientes 8 semanas calcipotriol en diferentes formulaciones. Se aplicó a 3 grupos calcipotriol ungüento 2 veces al día, calcipotriol crema dos veces al día o calcipotriol crema por las mañanas y en ungüento por las tardes. Demostrando que las aplicaciones de calcipotriol en sus diferentes fórmulas eran efectivas en el mantenimiento de los efectos logrados por el calcipotriol/betametasona.(68)

En el 2006, White et al, realizaron un estudio para investigar la efectividad y seguridad de dos regímenes de mantenimiento, luego de 4 semanas de terapia de inducción con calcipotriol/betametasona. Utilizaron por 8 semanas calcipotriol crema aplicada 1 vez al día, calcipotriol crema días de semana además de calcipotriol/betametasona fines de semana y un vehículo 1 vez al día. Demostrando que calcipotriol/betametasona durante los fines de semana como terapia de mantenimiento es eficaz.

White et al

	Número	Mejoría PASI
Calcipotriol crema 1 vez al día	383	44.5 %
Calcipotriol crema días de semana + Calcipotriol/betametasona fines de semana	377	58,4 %
Vehículo 1 vez al día	376	33.1%

Kragballe et al, 2006, realizaron un estudio durante 52 semanas para investigar la seguridad de dos pautas terapéuticas que implicaran uso de un producto de dos componentes (combinación vitamina D y corticoesteroide potente), según distintas pautas: 52 semanas con el producto de dos componentes por razones necesarias, 52 semanas de periodos alternos de 4 semanas del producto de dos componentes y calcipotriol, o 4 semanas del producto de dos componentes seguidas de 48 semanas de calcipotriol. Se constató la tendencia a que la efectividad del producto de dos componentes durante 52 semanas es mayor que la de este empleado durante cuatro semanas y seguido de 48 semanas de calcipotriol. (69)

Kragballe et al, 2006,

	Duración	N	IGA: sin lesiones o casi sin lesiones
Combinación vitamina D y corticoesteroide potente por razón necesaria	52 semanas	104	76.9%
Combinación vitamina D y corticoesteroide potente (4 semanas) luego vitamina D (48 semanas)	52 semanas	89	69.7%
Períodos alternos 4 semanas combinación Vitamina D y corticoesteroide potente y vitamina D	52 semanas	104	75%

1.8 ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y PREFERENCIAS DEL PACIENTE

Un adecuado apego y adherencia al tratamiento, tiene gran impacto en la calidad de vida de los pacientes, la mala adherencia al mismo se debe a diversas circunstancias, como el tiempo de respuesta terapéutica en referencia a la disminución de los síntomas (prurito), el número de lesiones, el número de aplicaciones, efectos adversos secundarios al tratamiento, el nivel socioeconómico, educativo y no menos importante la relación médico-paciente.

En un estudio realizado en pacientes adultos con psoriasis y / o artritis psoriásica se evaluó morbilidad de la psoriasis y su relación con la adherencia al tratamiento, encontrando los siguientes datos impacto, se clasificó la adherencia de moderado a extremadamente alta en un 71% de los encuestados, un 50 % de los pacientes presentaban mala adherencia al tratamiento por olvidos o por considerar no útil su utilización. Del total de encuestados un 88% usaban terapias tópicas, y la mayoría refería no encontrarse satisfecho sin embargo eran los que menos efectos secundarios presentaron y más rápido presentaron mejoría al tratamiento.(70)

El tratamiento tópico es parte fundamental del manejo de la psoriasis empleándose de forma conjunta en los pacientes que requieren tratamiento sistémico. Es bien sabido que la aceptación del paciente puede afectar la adherencia, la calidad de vida y, en consecuencia, la eficacia del mismo. En otro estudio se evaluó en 5 días la combinación calcipotriol/ dipropionato de betametasona con diferentes vehículos en ungüento, gel y un instrumento nuevo con gel del mismo tratamiento. El análisis por características demográficas reveló que no hay preferencias asociados con el género, la edad o la situación laboral. Los participantes no perciben mucha diferencia entre el gel y el ungüento, pero prefieren el gel para el tratamiento de piel cabelluda. Del total de pacientes 8/14 prefirió el dispositivo en gel.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad existe un espectro amplio en las alternativas que podemos emplear en los pacientes con psoriasis en placas, gracias a los nuevos avances en el estudio de esta patología, hoy en día puede tratarse de manera más eficaz y segura. Nuestra población de pacientes en el Centro Dermatológico Pascua en su mayoría, no pueden costear fármacos costosos por lo que nos valemos de opciones como el alquitrán de hulla que es un medicamento valioso, eficaces, seguro y accesible económicamente.

Sin embargo, cada vez se emplea menos por la mala aceptación entre los pacientes, características físicas como su olor, color y efectos adversos cosméticos, que producen (mancha la piel, ropa y es difícil de eliminar de estos) hace que disminuya la adherencia y genere menos apego al tratamiento.

Una alternativa empleada en la práctica médica es el preparado de Liquor carbonis detergens que parece ser eficaz, seguro y aceptado en pacientes con psoriasis en placas leve y moderado, hasta el momento hay pocos estudios comparativos, controlados que sustenten su eficacia y su seguridad, una razón podría ser a que el LCD se prescribe como fórmula magistral y se encuentra en desuso sin embargo sería de gran relevancia y una alternativa en el tratamiento de psoriasis en placas.

Con la finalidad de controlar diferencias entre los grupos evaluados, proponemos realizar un estudio comparativo derecha – izquierda en el que el paciente participe como su propio control, aplicando Calcipotriol / betametasona en las lesiones en un hemicuerpo y liquor carbonis detergens en el hemicuerpo contralateral y así evaluar la respuesta terapéutica de ambos.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál será la eficacia de betametasona/calcipotriol 5µg/50mg gel Vs liquor carbonis detergens 3%, cada 24 horas por la noche durante 8 semanas, en términos de reducción de la escala IGA y desaparición de lesiones en pacientes de 18 a 60 años con psoriasis en placas que presenten lesiones bilaterale, simétricas en tronco y extremidades, con SCA < 10 y PASI < 10 con al menos 6 meses de evolución?

4. JUSTIFICACIÓN

El uso prolongado de esteroides puede causar efectos secundarios adversos. Sus principales inconvenientes en esta dermatosis son la recidiva precoz de las lesiones y el efecto rebote, esto se evita retirando paulatinamente el fármaco. Otro problema es la taquifilaxia, que consiste en la pérdida de la efectividad tras su uso continuo y el último y no menos importante el alto costo en el mercado.

Actualmente existe cierto rechazo o miedo ante el empleo de esteroides, a lo que se le denomina corticofobia, por lo que algunos pacientes rehúsan usar este tratamiento, utilizándolos por el menor tiempo posible o planteándonos otros tratamientos libres de esteroides, pero igual de efectivos. Se convierte en un blanco de interés tanto para los investigadores como para los clínicos la búsqueda de estrategias terapéuticas con un mejor resultado.

Es por esto que proponemos como alternativa para el tratamiento de psoriasis leve con afección menor del 10 % de SCT un esquema libre de esteroides, utilizando liquor carbonis deterges el cual se ha empleado en diversos estudios comparativos mostrando eficacia, aceptación, adherencia por los pacientes, económicamente accesible y que podría ser una alternativa como tratamiento para la psoriasis leve.

Decidimos realizar este estudio comparativo derecha – izquierda (utilizando en una región de un hemicuerpo esteroide/ análogo de la Vitamina D y en otro Liquor carbonis detergens) en el mismo paciente con la finalidad de controlar variables de confusión dependientes del sujeto estudiado como: aplicación de emoliente, tiempo de evolución de la enfermedad y comorbilidades, entre otros.

5. HIPÓTESIS

El Liquor carbonis detergens al 3% es igual de eficaz que la terapia con calcipotriol + betametasona 5µg/50mg gel aplicación cada 24 horas por la noche por 8 semanas, en términos de reducción de la escala IGA y resolución de lesiones en pacientes de 18 a 60 años con psoriasis en placas que presenten lesiones bilaterales, simétricas en tronco y extremidades, con SCA < 10 y PASI < 10 con al menos 6 meses de evolución.

6. OBJETIVOS

Objetivo General

- Determinar la eficacia y seguridad del tratamiento con calcipotriol / betametasona gel vs liquor carbonis detergens en términos de reducción de la escala IGA y resolución de lesiones en pacientes con psoriasis en placas con SCA < 10 y PASI < 10.

Objetivos Específicos

- Determinar las características socio-demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.
- Comparar la Evaluación Global del Investigador (IGA) al inicio y al final de los tratamientos.
- Valorar la Evaluación Global del Paciente (PaGA) al inicio y al final de los tratamientos.
- Valorar el Índice de severidad de la psoriasis (PASI) al inicio y al final de los tratamientos
- Comparar la reducción de la SCA, al inicio y al final de los tratamientos.
- Comparar la reducción del prurito, al inicio y al final de los tratamientos.
- Valorar la calidad de vida de los pacientes al inicio y al final de los tratamientos.
- Determinar la tolerabilidad de los tratamientos, basado en la estimación puntual y de la incidencia de reacciones adversas registradas, teniendo en cuenta a todos aquellos pacientes que hubieron recibido al menos una dosis

del fármaco indicado. La estimación puntual se acompañó con el correspondiente intervalo de confianza al 95%.

- Determinar los efectos adversos para calcipotriol y dexametasona y liquor carbonis detergens, para el primero atrofia, telangiectasias, estrías, hipersensibilidad al tratamiento, prurito, ardor y para el segundo fotosensibilidad, foliculitis.

7. METODOLOGÍA

Se realizará estudio en el Centro Dermatológico Pascua reclutando pacientes en la consulta externa, unidad de Investigación y en la clínica de Psoriasis en el periodo de enero 2017 a mayo del 2018.

DISEÑO DE ESTUDIO: Ensayo clínico aleatorizado.

Se realizara por el investigador que recluta a los pacientes la asignación aleatoria simple, seleccionando el hemicuerpo derecho/izquierdo para la aplicación del tratamiento (Calcipotriol/betametasona o liquor carbonis detergens), para esta asignación se ocupara un software de asignación aleatoria <http://www.ub.edu/stat/personal/minarro/software/aleatoritzacio.xls>.

El cegamiento (o enmascaramiento) se llevara a cabo por el investigador que evalúa los resultados (por medio de la escala de IGA y la resolución de lesiones de psoriasis), ya que este no sabrá en cuál de los hemicuerpos se asignó cada uno de los tratamientos.

Desafortunadamente no se podrá cegar a la población de estudio ya que el tratamiento tópico empleado tiene diferente vehículo el calcipotriol/betametasona gel y el liquor carbonis detergens es unguento (aceite mineral), por lo que sería evidente para los pacientes la diferencias de los productos aplicados. Se explicará a los pacientes la importancia de que apliquen correctamente y que no permitan la contaminación de la intervención de uno y otro lado, lavando las manos antes y después de cada tratamiento. Se realizará valoración iconográfica al inicio, visita mensual y al término del estudio, un investigador externo realizará la evaluación.

POBLACIÓN DE ESTUDIO O UNIVERSO DE ESTUDIO:

Pacientes adultos con diagnóstico clínico de psoriasis en placas de intensidad leve, según escala de PASI, con evolución de 6 meses a años y que asistan por primera vez o de forma subsecuente en consultas de dermatología general del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” o en la clínica de Psoriasis.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- ✓ Hombres y mujeres de 18 a 60 años de edad que acudan en forma voluntaria al Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”.
- ✓ Pacientes con psoriasis en placas con al menos 6 meses de evolución, de ser diagnosticada por dermatólogo, o con diagnóstico histopatológico compatible con psoriasis.
- ✓ Pacientes con psoriasis en placas leve determinada en la selección por puntuación de SCT menor de 10 y PASI menor de 10.
- ✓ Pacientes con psoriasis en placas con lesiones bilaterales y simétricas de tronco y extremidades .
- ✓ Pacientes que acepten y firmen la carta de consentimiento informado.

Criterios de Exclusión

- ✓ Pacientes que no pueden acudir a las consultas de seguimiento durante el estudio por cualquiera que sea la causa.
- ✓ Pacientes con conocida hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes
- ✓ Pacientes con psoriasis palmo plantar, flexural, en gotas o ungueal
- ✓ Pacientes con artropatía psoriática
- ✓ Pacientes con tratamiento tópico (con excepción del emoliente) 2 semanas previas al inicio del estudio.

- ✓ Pacientes que se encuentren bajo tratamiento con fototerapia y/o terapia sistémica 4 semanas antes de iniciar el estudio.
- ✓ Pacientes que se encuentren bajo tratamiento con corticoides inhalados o intranasal, sistémico o tópico, antipsoriásicos como tazaroteno, retinoides, psoralenos, ácido salicílico, antralina, inmunosupresores o quimioterapia.
- ✓ Pacientes bajo tratamiento con litio, beta bloqueadores adrenérgicos, antimaláricos.
- ✓ Pacientes con alteraciones conocidas del metabolismo de calcio.
- ✓ Pacientes con lesiones víricas de la piel (por ejemplo, herpes o varicela), infecciones bacterianas o fúngicas de la piel, infecciones parasitarias, manifestaciones cutáneas relacionadas con tuberculosis, dermatitis perioral, piel atrófica, estrías atróficas, fragilidad de las venas de la piel, ictiosis, acné vulgaris, acné rosácea, rosácea, úlceras y heridas.
- ✓ Enfermedad renal crónica terminal TFG menor del 15 ml/min
- ✓ Insuficiencia hepática crónica Child Pugh grave.
- ✓ Paciente que no sepa leer o escribir

Criterios de suspensión anticipada

- ✓ Incumplimiento del estudio
- ✓ Pacientes embarazadas

- ✓ Pacientes que presenten empeoramiento en la Evaluación Global del Investigador, luego de aplicar Calcipotriol / betametasona en las primeras 4 semanas (FASE DE INDUCCIÓN).
- ✓ Presencia de efectos adversos secundarios al tratamiento o alergias a los componentes Calcipotriol/betametasona o liquor carbonis detergens

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluirán 55 pacientes con diagnóstico clínico de psoriasis en placas de intensidad leve, que cumplieran con los criterios de inclusión considerando ya el 20% de pérdidas probables en base al ensayo clínico de Thawornchais y cols. 2007 comparando Liquor carbonis detergens 10% crema de AH(BD) vs valerato de betametasona 0.1% crema (BD), población de estudio 58 pacientes, con psoriasis leve y moderado. Disminución del PASI 38.39% con LCD Vs 69.36% con betametasona 6 semanas (71).

Calculo del tamaño de la muestra

El cálculo de tamaño de muestra se obtuvo por medio de la Formula de Fleiss con CC (correlación de continuidad) para estudios transversal, de cohorte y ensayos clínicos).

$$N_{Fleiss-cc} = \frac{N_{Fleiss}}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{N_{Fleiss}r|p_1 - p_0|}} \right]$$

Nivel de significación de dos lados (1- alpha)	95
Potencia (1- beta, % probabilidad de detección)	80
Porcentaje de No expuestos positivos	38
Porcentaje de expuestos positivos	69
Diferencia riesgo/prevalencia	31

N= 46 pacientes

N= 55 pacientes considerando 20% de pérdidas de pacientes

Muestreo

No probabilístico de casos consecutivos.

Variables y Operacionalización

Las variables tomadas en cuenta para ese estudio serán:

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición	Escala de medición
Características generales				
Edad	Se preguntó por los años cumplidos	Cuantitativa	Años	Numérica
Género	Se observó las características fenotípicas propias de cada sexo	Cualitativa	Masculino Femenino	Nominal dicotómica
Lugar residencia	Se interrogó por sitio geográfico donde reside	Cualitativa	Ciudad de México Estado de México	Nominal

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición	Escala de medición
Evolución	Registro de la fecha probable de inicio de la psoriasis y la fecha de ingreso del paciente al estudio	Cuantitativa	1 a 3 años Más de 3 años	Nominal
Comorbilidades	Se interrogó por enfermedad que padezcan	Cualitativa	Tabaquismo: 1 cigarrillo al día Alcoholismo: una copa al día Diabetes Hipertensión arterial Hipercolesterolemia: mas de 200 mg/dl Hipertrigliceridemia: mas de 150 mg/dl	Nominal

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición	Escala de medición
			Síndrome metabólico Obesidad	
Tabaquismo	Se interrogó por número de cigarrillos al día , y tiempo de consumo. Multiplicando el No. de cigarrillos x el No. de años en que la persona ha fumado /20	Cuantitativa	Clasificación de Villalba Menos de 10: sin riesgo 10-20:Riesgo moderado 21-40:Riesgo intenso	Ordinal
Dieta	Se interroga por consumo de alimentos habituales (frutas, verduras, carne de res, puerco, pescado, leguminosas, pastas	Cuantitativa	1 vez en 7 días 7 veces en 7 días	Nominal

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición	Escala de medición
Alcoholismo	Se interroga por consumo de alcohol	Cualitativa	Una copa al día Tres copas cada 7 días	Nominal
Ejercicio	Se interroga por actividad física habitual	Cualitativa	Si No	Nominal
Esquema tratamiento	Aplicación medicamentos	Cualitativa	Si No	Nominal
Eficacia	Se valoró de acuerdo a obtener resultados: sin lesiones o casi sin lesiones por escala IGA.	Cualitativa	0-1= sin lesiones 2-3= casi sin lesiones	Ordinal

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición	Escala de medición
Escala global del investigador	Evaluación por investigador responsable IGA (cegado)	Cuantitativa	0= sin lesiones 1= casi sin lesiones 2= leve 3= moderado 4= grave 5=muy grave	Ordinal
Calidad de vida	Se entregó a cada paciente cuestionario sobre calidad de vida, al inicio y al final del estudio.	Cuantitativa	0 a 30	Ordinal
Evaluación global del paciente	Se entregó a cada paciente escala de PGA e IGA al inicio y al final del estudio.	Cuantitativa	0 a 5	Ordinal
Adherencia al tratamiento	Medición de la aplicación tópica de calcipotriol/betameta	Cuantitativa	Si : Mas del 80% de aplicación al	Nominal

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición	Escala de medición
	sona y de liquor carbonis detergens durante el estudio de acuerdo a lo registrado por el paciente en la bitácora (anexos 9-10) o por medio del interrogatorio directo.		mes No: Menos del 80% aplicación al mes	
Efectos adversos	Se entregó a cada paciente hoja de bitácora para anotar efectos adversos al aplicar los medicamentos.	Cualitativa	Ardor Comezón Otros	Nominal

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición	Escala de medición
Seguridad	Efectos adversos cutáneos secundarios a la aplicación de calcipotriol/betametasona y al liquor carbonis detergens	Atrofia Telangiectasias Estrías		
Atrofia	Concordancia de los dos investigadores el aumento de la transparencia y brillo de la piel en las áreas tratadas con ambos medicamentos.	Cualitativa	Presente o ausente	Nominal
Telangiectasias	Concordancia de los dos investigadores sobre la aparición de red focal de capilares dilatados entre ambos tratamientos.	Cualitativa	Presente o ausente	Nominal

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición	Escala de medición
Estrías	Concordancia de los dos investigadores sobre la aparición de atrofia o cicatrices lineales en las áreas tratadas con ambos tratamientos.	Cualitativa	Presente o ausente	Nominal

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN:

Evaluación global del investigador (IGA), Evaluación global del paciente (PaGA), Índice de severidad de la psoriasis (PASI), Superficie corporal afectada (SCA), cuestionario sobre la calidad de vida del paciente con psoriasis(DLQI), evaluación visual del prurito (EVP).

IGA Evaluación global del investigador

Score	Descripción
0= sin lesiones	<ul style="list-style-type: none"> • No signos (hiperpigmentación)
1= casi sin lesiones	<ul style="list-style-type: none"> • Coloración: normal o rosado • Engrosamiento: no • Escama: no o mínima
2= leve	<ul style="list-style-type: none"> • Coloración: rosado o rojo pálido • Engrosamiento: detectable o leve • Escama: fina
3= moderado	<ul style="list-style-type: none"> • Coloración: rojo brillante, eritema • Engrosamiento: se distingue o moderado • Escama: Moderada
4= grave	<ul style="list-style-type: none"> • Coloración: brillante a rojo oscuro • Engrosamiento: severo • Escama: grave
5= muy grave	<ul style="list-style-type: none"> • Coloración: muy brillante a rojo oscuro • Engrosamiento: muy grave • Escama: muy grave

PASI Índice de severidad de la psoriasis

PASI (PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX)

PASI (PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX)					
Area	SCA %	Eritema	Induración	Escama	Subtotal
Cabeza					0.1 x (E+ E+I) área
Tronco					0.3 x (E+E+I) área
M.S.					0.2 x (E+E+I) área
M.P.					0.4 x (E+E+I) área

<u>PASI</u> Total Interpretación
--

DLQI Cuestionario sobre la calidad de vida del paciente con psoriasis

Este cuestionario fue diseñado para adultos o pacientes mayores de 16 años, cada pregunta tiene un puntaje de 0 a 3, donde muchísimo equivale a 3, mucho: 2, un poco: 1, nada: 0 y sin relación: 0. Si una pregunta no es contestada el puntaje es 0. Si dos o más preguntas se dejan sin responder, no se puede calificar el cuestionario. Si en la pregunta 7 la respuesta es sin relación, el puntaje es 3. Si se responde no, hay que contestar el inciso que viene debajo de la pregunta donde la puntuación va de 0 a 2. La puntuación total se calcula sumando todas las preguntas. El cuestionario tiene un puntaje máximo de 30 y un mínimo de 0. A mayor puntaje hay una mayor alteración en la calidad de vida del paciente con psoriasis. El resultado se puede expresar en porcentaje tomando la puntuación máxima de 30.

Interpretación del cuestionario sobre la calidad de vida del paciente con psoriasis

- 0-1 No afecta para nada la vida del paciente
- 2-5 Afecta de manera leve la vida del paciente
- 6-10 Afecta de manera moderada la vida del paciente
- 11-20 Afecta de manera severa la vida del paciente
- 21-30 Afecta de manera extremadamente severa la vida del paciente

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

Luego de seleccionar los pacientes con Psoriasis de intensidad leve por medio de la clínica, se proporcionará una explicación amplia acerca de la patología y de los objetivos del estudio. Se les solicitará su firma en la hoja de consentimiento informado.

Se realizará historia clínica completa con especial énfasis en antecedentes personales patológicos sobre todo la ingesta de medicamentos que pudieran excluir al paciente de participar del estudio, así como antecedentes de alergia a medicamentos, sobre todo a aquellos contenidos en los tratamientos a utilizar.

Se cuestionará acerca de la evolución de la psoriasis, aplicación de tratamientos previos, tiempo de utilización y su respuesta, así como el tiempo de haberlos suspendido antes de iniciar este estudio (periodo de lavado mínimo de 2 semanas en pacientes con tratamiento tópico y de 4 semanas en tratamiento con fototerapia y/o terapia sistémica).

Se solicitarán laboratorios iniciales y al termino de estudio biometría hemática, química sanguínea con pruebas de funcionamiento hepático, perfil de lípidos y electrolitos séricos con calcio sérico.

Una vez seleccionados los pacientes se iniciará la aplicación de Calcipotriol/betametasona gel durante 8 semanas una vez al día o hasta resolución de lesiones en un hemicuerpo y por otra parte liquor carbonis detergens al 3% durante 8 semanas una vez al día o hasta resolución de lesiones en un hemicuerpo. Se realizará asignación aleatoria simple comparando ambos hemicuerpos derecha-izquierda según corresponda el tratamiento, con evaluación de desaparición de lesiones, escalas y control iconográfico al inicio, mensual y al final del estudio por investigador principal. Se entregará a cada paciente hoja control (bitácora) para anotar día, hora de la aplicación de los medicamentos, olvidos en la aplicación y efectos adversos, además de orientación gráfica de cantidad de medicamento a utilizar, se pedirá al paciente que entre aplicación de los medicamentos se lave las manos y que recuerde en que hemicuerpo corresponde cada medicamento en base a la imagen del cuerpo que se encuentra en su bitácora diaria. Se determinará la diferencia entre las lesiones blanco tratadas con Calcipotriol/betametasona gel y de liquor carbonis detergens mediante la presencia de eritema, escama e infiltración evaluadas por desaparición de lesiones, escalas de IGA, PaGA y EVP por los investigadores responsable que permanecieron ciegos a la

identidad del tratamiento desde la aleatorización hasta el cierre de la base de datos final del seguimiento.

Todos los pacientes deberán acudir a las siguientes visitas:

Visita 0 Se corroborará que el paciente cumple criterios de selección y se le invita a participar en el protocolo, en caso de aceptar, se le solicitará firmar el consentimiento informado. Se confirmará que el paciente tiene psoriasis leve. En esta visita se realizarán los siguientes procedimientos: Historia clínica con medición de SCA, DLQI, PASI y PASE (tamizaje para artritis psoriásica). Revisión de medicamento concomitante y en caso de ser necesario se realizará un periodo de lavado de 2 semanas. Se solicitará BHC y QS de 12 elementos.

Visita 1. Basal

A Valoración basal. Se llevará a cabo la consulta médica. Se realizarán mediciones antropométricas, escala análoga visual de prurito, PaGA y se registrará la tensión arterial y los resultados de laboratorio. Se contarán y tomarán fotos de las lesiones de ambos hemicuerpos por segmentos. Se le asignará al azar el tipo de tratamiento a seguir durante las 8 semanas. Se le hará entrega de medicamento y receta médica y se dará hoja de adherencia al tratamiento y se recordará que requiere traer en próxima cita medicamentos, receta entregada por farmacia (FADERMEX) y hoja de adherencia y efectos adversos.

B Investigador cegado: IGA, SCA, diámetro mayor y eventos adversos

Visita 2. Semana 4.

A Se llevará a cabo la consulta médica. Se realizarán mediciones antropométricas, escala análoga visual de prurito, PaGA y se registrara la tensión arterial. Se contarán y tomarán fotos de las lesiones de ambos hemicuerpos. Se verificará la aplicación adecuada de los medicamentos y se hará la revisión del medicamento concomitante.

Se le hará entrega de medicamento y diario de adherencia al tratamiento y se contabilizará el medicamento devuelto

Se solicitarán estudios de laboratorio para entregar al término del protocolo y se recolectará la bitácora mensual y receta de entrega de medicamento por farmacia FADERMEX.

B Investigador cegado: IGA, SCA, diámetro mayor y eventos adversos

Visita 3. Semana 8.

A Se llevará a cabo la consulta médica, se realizarán mediciones antropométricas, escala análoga visual de prurito, PaGA y se registrará la tensión arterial, así como DLQI, PASI y registro de los resultados de laboratorio. Se contarán y tomarán fotos de las lesiones de ambos hemicuerpos. Se verificará la aplicación adecuada de los medicamentos y se hará la revisión

del medicamento concomitante. Se recolectará el diario de adherencia al tratamiento y se contabilizará el medicamento devuelto.

B Investigador cegado: IGA, SCA, diámetro mayor y eventos adversos

Una vez seleccionados los pacientes se iniciará en un hemicuerpo, la aplicación de Calcipotriol/betametasona gel durante 8 semanas una vez al día ó hasta la resolución de las lesiones, momento en el que continuará aplicándolo sábados y domingos y en el otro hemicuerpo, aplicará liquor carbonis detergens al 3% hasta la resolución de las lesiones, momento en el que deberá suspenderlo. La crema con urea al 20% se deberá aplicar por la noche en ambos hemicuerpos, pero exclusivamente en las lesiones en las que se obtenga la remisión. Se realizará asignación aleatoria simple comparando ambos hemicuerpos derecha-izquierda según corresponda el tratamiento, con evaluación de remisión de lesiones, escalas y control iconográfico al inicio, mensual y al final del estudio por investigadores diferentes. Se entregará a cada paciente hoja control (bitácora) para anotar día, hora de la aplicación de los medicamentos, olvidos en la aplicación y efectos adversos, además de orientación grafica de cantidad de medicamento a utilizar, se pedirá al paciente que entre aplicación de los medicamentos se lave las manos y que recuerde en que hemicuerpo corresponde cada medicamento en base a la imagen del cuerpo que se encuentra en su bitácora diaria.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis estadísticos se realizaron para la población por protocolo utilizando software (SPSS 19.0 para Windows, SPSS Inc. Chicago, Ill) y la significación se estableció en $p < 0.05$.

Comparación basal de los grupos de intervención

Se realizará un análisis estadístico descriptivo de las características basales de los dos grupos de intervención. Las variables cualitativas se describirán mediante proporciones y las cuantitativas con distribución normal mediante medias y desviación estándar; en caso contrario se utilizarán medianas y rangos intercuantiles. Se realizará la comparación de las variables entre ambos grupos los del hemicuerpo que recibió LCD y el lado contralateral que recibió calcipotriol/betametasona de acuerdo a las escalas evaluadas. Las variables cualitativas con Chi cuadrada y las cuantitativas con t de student para muestras independientes.

Análisis de eficacia de las intervenciones

Se realizan dos análisis uno por protocolo en donde solo incluye pacientes con alta adherencia y el otro por intención a tratar donde incluye a todos respetando el grupo al que pertenecen. Para los pacientes que abandonaron el estudio, se considerará como última medición, la basal (asumiendo que no tuvieron ningún cambio) o hasta la evaluación que haya acudido el paciente.

Para la evaluación comparativa de la reducción de las escalas a las 4 semanas y 8 semanas se realizó la prueba t de student para muestras relacionadas; adicionalmente se compararán las mediciones entre grupos con t de student para muestras independientes.

Análisis de seguridad

Se calculará la incidencia de eventos adversos del tratamiento farmacológico de forma global e individual y se calculará si estuvieron asociados con la adherencia al tratamiento.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se obtuvo un consentimiento informado de cada paciente una vez que se le explicó amplia y detalladamente de la patología, los procedimientos a realizar y los efectos adversos de cada tratamiento, así como de la finalidad del estudio.

Este estudio será conducido en acuerdo con los principios éticos establecidos en los documentos adoptados por la comunidad internacional en relación con las investigaciones biomédicas en seres humanos.

Esta prueba diagnóstica se realizará conforme a lo promulgado en las Buenas Prácticas Clínicas, el Código de Nüremberg, 1947 (<http://usafsq.satx.disa.mil>), la Declaración de Helsinki (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia, 1964 y enmendada por las 29ª, 35ª, 41ª, 48ª, 52ª y 59ª Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón, 1975; Venecia, Italia, 1983; Hong Kong, 1989; Somerset West, Sudáfrica, 1996; Edimburgo, Escocia, 2000 y Seúl, Corea, 2008, respectivamente) (<http://www.wma.net>), así como en la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E-6) y cualquiera que represente la mayor protección al individuo. De acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título segundo de De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, capítulo I, artículo 17, párrafo III, se considera como: **una investigación con riesgo mayor que el mínimo.**

Se garantiza la confidencialidad de los pacientes y los resultados se darán a conocer en forma general sin datos que identifiquen a ningún paciente.

RECURSOS

Humanos

- Dra. Helena Castro López (Residente de cuarto año de Dermatología)
- Dr. Cesar Alfonso Maldonado Garcia (Investigador Responsable Médico adscrito al servicio de Psoriasis) ciego al tratamiento
- Dra. Martha Alejandra Morales Sánchez (Jefe de Enseñanza e Investigación)

Materiales

- Hojas de papel bond / Impresiones
- Bolígrafos
- Copias
- 1 Cámara fotográfica digital Nikon D3300 reflex de 18.1 Megapixeles
- Lap Top Lenovo Windows 7 con programa Microsoft Excel, Word, SPSS para recopilación y análisis estadístico
- Laboratorios séricos
- Báscula SECA
- Cinta métrica LUFKIN
- Baumanómetro de mercurio Welch Allyn Durashock
- Estetoscopio Littman Cardiology
- Área de consulta externa, sala de espera de pacientes y área de investigación del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”

- Tubo de Calcipotriol/betametasona (donación de Leopharma Daivobet),
magistral (aceite mineral 96 cc / liquor carbonis detergens 4 %) y
emolientes (cold cream/urea 20%)

Físicos

Clínica de Psoriasis del Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua".

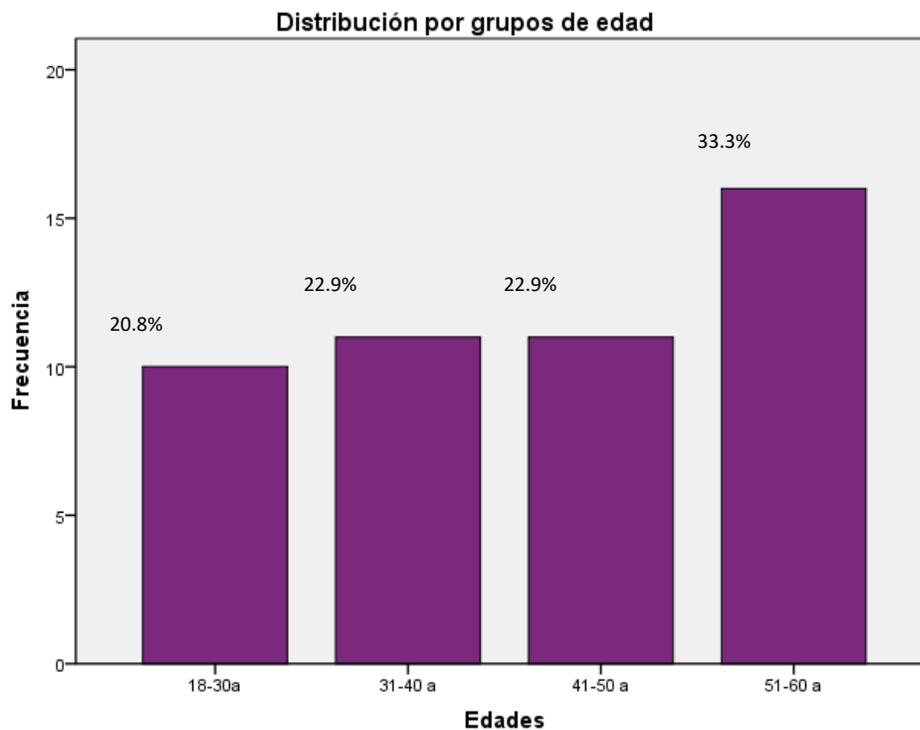
8. RESULTADOS

Hasta el 31 de mayo del 2018, se realizó un análisis con el 87% de los pacientes de los pacientes reclutados de una muestra calculada de 55 pacientes.

Características socio-demográficas

Se reclutaron 48 pacientes con psoriasis en placas leve definido por una SCA menor de 10% y PASI menor de 10, de los cuales 23 fueron mujeres (47.9%) y 25 hombres (52.1%), con un promedio de edad de 41.8 años DE (12.4). El paciente con menor edad fue de 18 años y el de mayor de 60 años, la distribución por grupo de edad se muestra en la figura 1

Figura 1. Distribución por edad en años



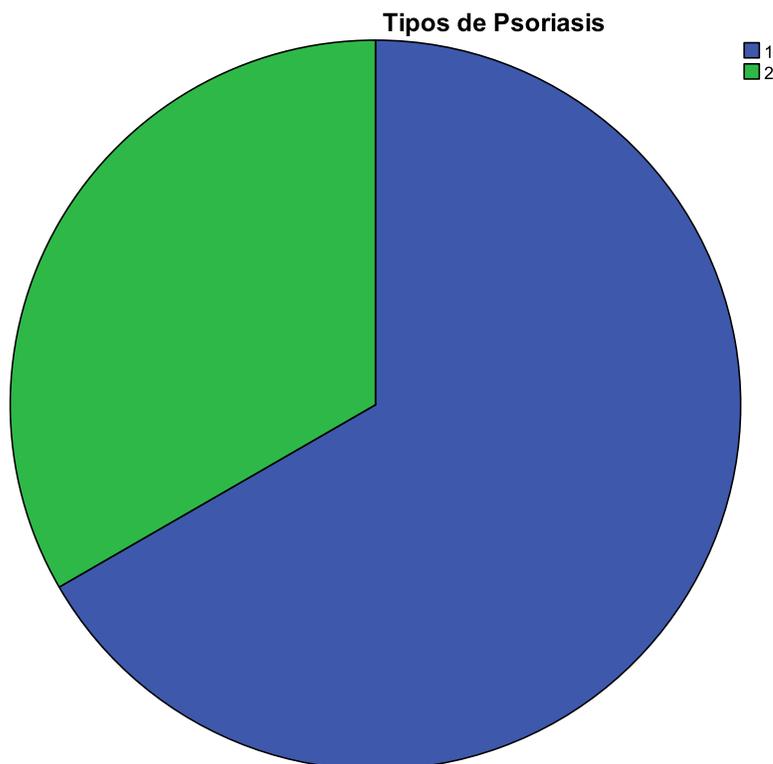
Lugar de residencia

En relación al lugar de residencia de los pacientes el 68.75% (33) viven en la Ciudad de México y el 31.25% (15) en el Estado de México.

Evolución

El tiempo promedio de la evolución de la enfermedad fue 8.23 años DE (8.14). El paciente con menos tiempo de evolución fue de 12 meses y el de mayor tiempo de 33 años. Respecto al tipo de psoriasis, el 66.75% (32) de los pacientes presentaban psoriasis tipo 1 y el restante 33.3% (16) psoriasis tipo 2, como se muestra en la figura 2.

Figura 2 . Tipos de Psoriasis



Comorbilidades

En cuanto a las comorbilidades se refiere, el 43.8% (21) presentaba alguna enfermedad crónica como síndrome metabólico 20.8% (10), dislipidemia 14.6% (7), hipertensión arterial sistémica 12.5% (6), diabetes mellitus 12.6% (6), depresión 10.4% (5), enfermedad ácido péptica 5.3% (4) e hiperuricemia 1.3% (1).

Toxicomanías

Respecto a los hábitos toxicológicos el 47.9% (23) eran fumadores (definido por la OMS como aquella persona que haya consumido al menos 100 cigarrillos en su vida). El 43.4% (10) mujeres y el 56.6% (13) hombres, con un consumo promedio de 2.5 cigarrillos diarios. En base a la clasificación de Villalba de riesgo de EPOC el 41.7%(20) presenta riesgo bajo, 4.2% (2) y 2.1% (1) con riesgo moderado e intenso respectivamente. El 77.1% (37) presentó un consumo de bebidas alcohólicas social inferior al que define a un consumidor de alcohol habitual (por un consumo de bebidas alcohólicas por salida ≥ 4 en las mujeres y ≥ 5 en los hombres). El consumo de drogas fue de 8.3% (4) de los cuales, tres pacientes consumían marihuana y uno cocaína.

Hábitos higiénico-dietéticos

El 50% (25) de los pacientes realiza alguna actividad física. En cuanto a los hábitos higiénico-dietéticos el 91.7% (44) refiere consumo de refrescos y el 77.1% (37) de alimentos con alta carga de índice glucémico. Cabe mencionar que a todos los pacientes al inicio de la intervención se les dieron recomendaciones dietéticas.

Tratamientos previos

La mayoría de los pacientes (60.4%) 29, había recibido previamente algún tratamiento. 13.7% (4) de los pacientes referían haber iniciado remedios caseros o herbolaria. Los tratamientos recibidos por los pacientes se muestran en la Tabla I

Tabla I. Tratamientos previamente recibidos

Tratamientos previos	% (n=29)
Tópicos sin esteroide ¹	55.1% (16)
Esteroides tópicos	24.1% (7)
Otros ²	6.8%(2)

¹ Alquitrán de hulla, urea, ácido salicílico, inhibidores de calcineurina, análogos de la Vitamina D

² Antimicóticos, antihistamínicos

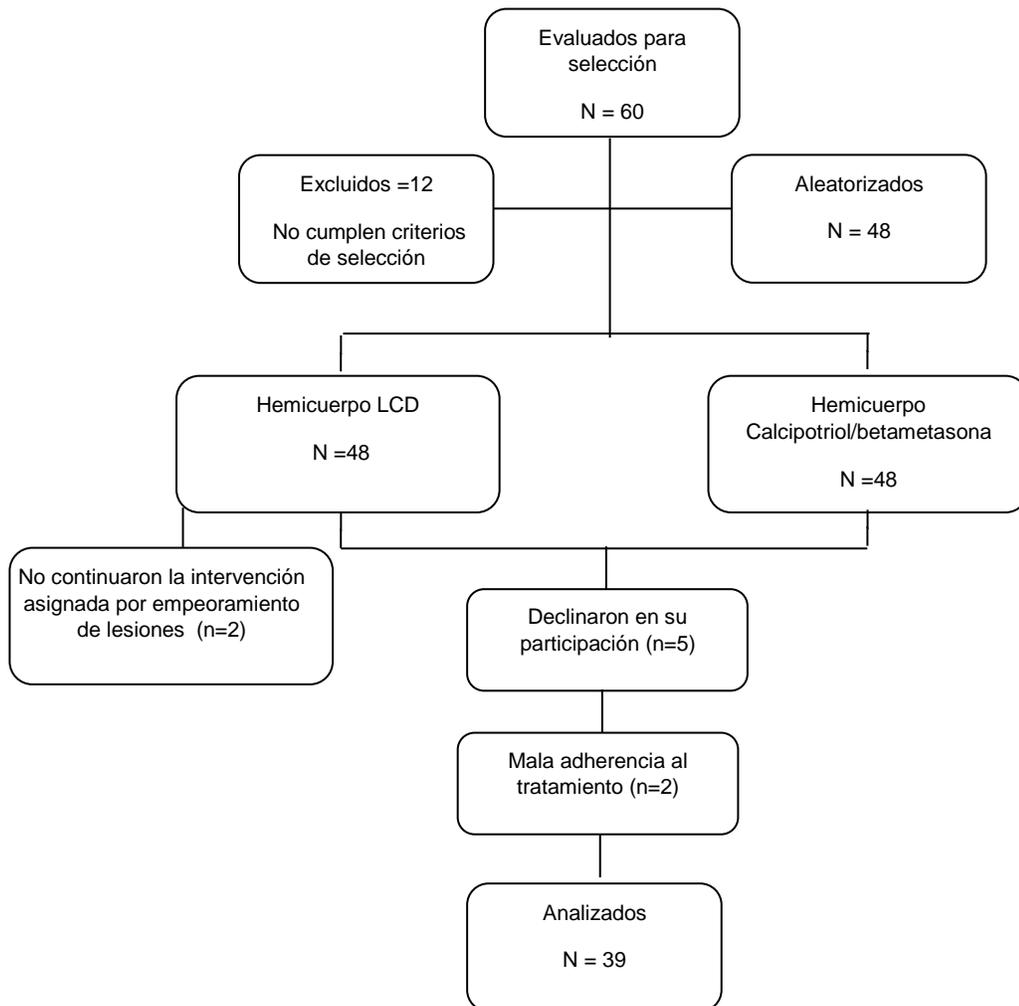
Análisis de eficacia de intervención

Del total de 48 pacientes ingresados en el estudio, el 81.3% (39) acudió a sus tres visitas (basal- al mes- termino de tratamiento), el 10.4% (5) solo a la primera y el 8.3% (4) a la primera y segunda visita.

De los nueve pacientes que no concluyeron el estudio, en 5 se debió a situaciones externas al protocolo (2 de ellos por problemas laborales, 2 por problemas familiares y uno por cambio de residencia), del resto, 2 pacientes por mala adherencia al tratamiento y 2 más por agravamiento de las lesiones con aumento de la SCA (del lado del LCD), por lo que se inicio calcipotriol/betametasona gel de forma bilateral.

De los 48 pacientes, 50% (24) recibió LCD 3% en hemicuerpo izquierdo y del lado contralateral calcipotriol/betametasona; el otro 50% (24) recibió calcipotriol/betametasona del lado izquierdo y del lado contralateral LCD 3%.

CONSORT 2010



Somatometría

Se encontraron cambios significativos en la somatometría de los pacientes. El peso basal promedio, fue de 80.55 Kg (19.55) vs 66.06 (34.99) en la última visita $t=3.17$, $p=0.003$.

Observamos, que de igual forma se encontraron cambios en la medición de la cintura basal promedio, de 95.62 cm (20.76) vs 80.49 cm (39.38) $t=2.99$, $p < 0.004$.

El IMC basal promedio decreció de 30.40(6.28) a 25.46 (12.19) en la última visita $t=2.96$, <0.005 . Los detalles de la somatometría se muestran en la Tabla II.

Del resto de parámetros analizados TAS, TAD y la medición de la cadera, no se observaron diferencias significativas al inicio y final de la intervención.

Tabla II. Comparación al inicio y final de parámetros metabólicos

Parámetro	INICIO	FINAL	<i>T</i>	<i>p</i>
	Media (D.E.)	Media (D.E.)		
TAS	125.72 (16.87)	123.18 (17.30)	1.50	0.141
TAD	75.05 (13.92)	72.59 (10.34)	1.14	0.258
Peso	80.55 (19.55)	66.06 (34.99)	3.17	0.003
Cintura	95.62 (20.76)	80.49 (39.38)	2.99	0.004
Cadera	104.93 (13.75)	105.30(12.70)	-576	0.568
IMC	30.40 (6.28)	25.46 (12.19)	2.95	0.005

Dentro de los resultados del índice de masa corporal, de acuerdo con la OMS, al inicio y final del estudio se encontraron los siguientes resultados que se observan en la Tabla III

Tabla III. Cambios del Índice de masa corporal al inicio y final del estudio

Parámetro	INICIO	FINAL
	%	%
Normal	20.8% (10)	23.07% (9)
Sobrepeso	29.2% (14)	25.64% (10)
Obesidad I	29.2% (14)	30.76% (12)
Obesidad II	12.5% (6)	12.82% (5)
Obesidad III	8.3%(4)	7.69% (3)

Figura 3. Índice de masa corporal al inicio del tratamiento

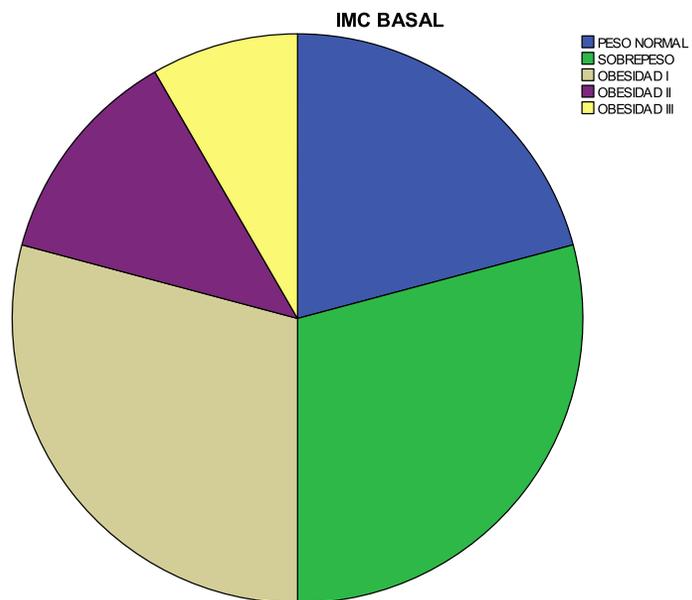
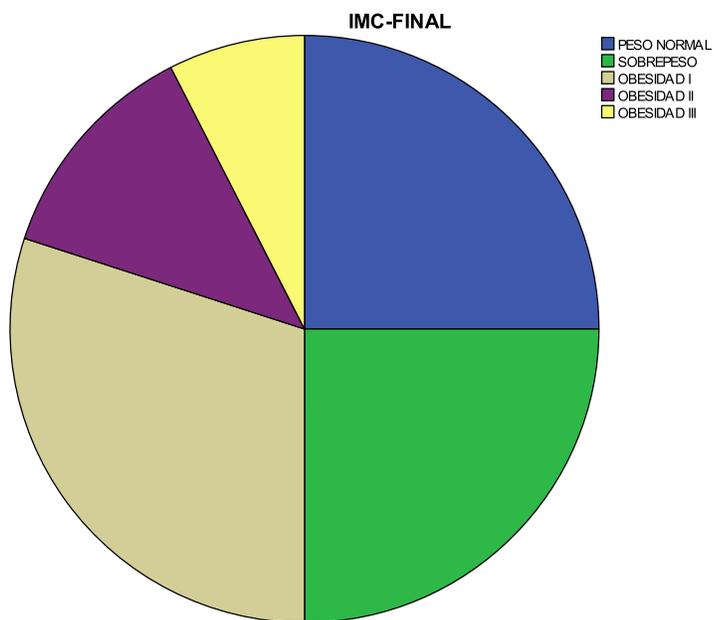


Figura 4. Índice de masa corporal al final del tratamiento



Respecto al Síndrome metabólico definido por la ATP III por la presencia de 3 o más de los siguientes criterios:

- Obesidad central: hombres > 102 cm, mujeres > 88 cm
- Triglicéridos: ≥ 150 mg/dL
- Colesterol HDL: hombres < 40 y mujeres < 50 mg/dL
- Presión arterial: ≥ 130 / ≥ 85 mmHg
- Glucosa en ayuno: ≥ 100 mg/dL

Se analizó, que pacientes presentaban Síndrome metabólico y se evaluaron las diferencias al inicio y final del tratamiento, se encontró que el 20.8% (10) de pacientes al inicio presentaba síndrome metabólico y al final 18.7% (9), $t=1.00$ $p < 0.322$. Cabe recordar que a todos los pacientes se les brindó información dietética al inicio del tratamiento con el objetivo de homogeneizar los hábitos higiénico-dietéticos.

Clinimetría

Respecto al resto de evaluaciones y escalas realizadas en los pacientes, se efectuó el cuestionario de evaluación y análisis de artritis psoriásica (PASE). Al inicio del estudio se encontró que el promedio fue de 22.88 (5.51), lo que significa que el 100% de los pacientes no cumplió con el puntaje de escrutinio para ser considerados con Artritis psoriásica.

Dentro de las escalas analizadas en el estudio se valoró, el PASI al inicio del estudio que fue de 5.78 (2.19) el cual se redujo 4.07 (2.33) a las 8 semanas con una $p < 0.0001$, respecto a la SCA el promedio inicial fue de 4.25 (2.27), que disminuyó 1.81 (1.52) a las 8 semanas $p < 0.0001$ y el DLQI promedio inicial fue 20.73 (14.15) el cual disminuyó a 16.20 (12.50) a las 8 semanas, $p < 0.0001$. El resumen de los resultados se presenta en la Tabla IV.

Tabla IV. Cambio clínico al inicio y final del tratamiento

Parámetro	INICIO	FINAL	<i>t</i>	<i>p</i>
	Media (D.E.)	Media (D.E.)		
DLQI	20.73 (14.15)	16.20 (12.50)	3.89	0.0001
PASI	5.78 (2.19)	4.07 (2.33)	4.25	0.0001
SCA	4.25 (2.27)	1.81 (1.52)	7.09	0.0001

Análisis del estado metabólico del paciente de acuerdo a parámetros de laboratorio

Los resultados de los estudios de laboratorio solicitados al inicio y al final del tratamiento, no evidencian cambios con diferencia significativa en el estado metabólico de los pacientes antes y después de las intervenciones, como se esperaba. No obstante, se evidenció, una disminución en los triglicéridos basal promedio y al final de la intervención de 195.17 a 148.23 $p < 0.417$. Los resultados se refieren en la Tabla V.

Tabla V. Resultados de laboratorio

Parámetro	BASAL	FINAL	P
	Media (D.E.)	Media (D.E.)	
Glucosa	99.81 (28.72)	96.03 (28.67)	0.273
Urea	26.9 (8.30)	28.2 (9.61)	0.379
Ácido úrico	6.21 (3.76)	5.72 (1.62)	0.394
Creatinina	0.81 (0.16)	0.83 (0.26)	0.524
Colesterol total	164.9 (48.08)	166.68 (45.13)	0.845
HDL	38.10 (16.75)	44.93 (34.61)	0.355
LDL	114.11 (148.44)	128.47 (139.9)	0.184
Triglicéridos	195.17 (339.58)	148.23 (70.54)	0.417
Bilirrubina directa	0.18 (0.13)	0.21 (0.16)	0.357
Bilirrubina indirecta	0.39 (0.17)	0.37 (0.15)	0.566
TGP (ALT)	31.29 (18.79)	33.25 (20.44)	0.474
TGO (AST)	28.05 (12.47)	27.16 (12.40)	0.754
GGT	42.83(40.22)	32.52(28.07)	0.191
Albumina	4.26 (0.576)	3.87 (1.22)	0.216
Proteínas totales	7.21 (0.357)	6.64 (1.87)	0.334
Fosfatasa alcalina	99.72 (35.56)	85.19 (46.83)	0.306

Análisis de eficacia

Para el análisis de eficacia, se calculó la reducción en el puntaje del IGA, SCA, PaGA y EVA del prurito. Los promedios de la magnitud de la reducción encontrados para cada una de las escalas, a las 4 y 8 semanas se muestran en la Tabla VI y Tabla VII.

Tabla VI Evaluación de reducción de escalas Liquor carbonis detergens Vs calcipotriol/betametasona al inicio y termino del tratamiento

	LCD	Calcipotriol/ betametasona	t	P
	Media DE	Media DE		
IGA 4 SEMANAS	0.73 (0.94)	1.09 (0.88)	-2.63	0.012
IGA 8 SEMANAS	1.23 (1.15)	1.25 (1.08)	-0.139	0.890
SCA 4 SEMANAS	0.72(1.02)	0.86 (1.09)	-1.290	0.205
SCA 8 SEMANAS	1.12(1.23)	1.24(1.30)	-1.050	0.300
PaGA 4 SEMANAS	0.40(1.18)	0.92(1.10)	-2.76	0.008
PaGA 8 SEMANAS	0.71(1.27)	1.04(1.22)	-1.91	0.062
EVP 4 SEMANAS	1.33 (3.37)	2.06(2.76)	-1.44	0.156
EVP 8 SEMANAS	1.60(3.70)	2.50(2.91)	-2.11	0.040

Tabla VII Evaluación del porcentaje de reducción en escalas Liquor carbonis detergens Vs calcipotriol/betametasona al inicio y termino del tratamiento

	LCD		Calcipotriol/ betametasona		t	P
	%	DE	%	DE		
IGA 4 SEMANAS	16.27	(18.1)	23.72	(17.04)	-2.634	0.012
IGA 8 SEMANAS	31.25	(22.68)	30.62	(20.31)	0.147	0.884
PaGA 4 SEMANAS	7.91	(23.60)	18.33	(22.15)	-2.766	0.008
PaGA 8 SEMANAS	14.16	(25.41)	20.83	(24.39)	-1.911	0.062
EVP 4 SEMANAS	13.33	(33.79)	20.62	(27.63)	-1.441	0.156
EVP 8 SEMANAS	16.22	(36.88)	25.00	(29.09)	-2.070	0.040

El IGA basal de acuerdo a su puntuación en ambos hemicuerpos fue el siguiente con una puntuación de 5 (muy grave) 2.1% (1paciente), 4 (grave) 58.3% (28 pacientes), 3 (moderado) 37.5% (18 pacientes), 2(leve) 2.1% (1 paciente) .

Al final del tratamiento encontramos la siguiente puntuación de IGA, hemicuerpo con LCD, grave 5.1% (2), moderado 33.3% (13), leve 43.6% (17), casi sin lesiones 12.8% (5) y sin lesiones 5.1% (2), hemicuerpo calcipotriol/betametasona grave 2.6% (1), moderado 30.8% (12), leve 43.6% (17), casi sin lesiones 20.5% (8) y sin lesiones 2.6% (1).

En relación al IGA, se encontró una diferencia entre ambas intervenciones a las 4 semanas (LCD 0.73 vs. calcipotriol/betametasona gel 1.09, $t=-2.63$, $p=0.012$). Sin embargo, no se encontraron cambios en la reducción de ambos tratamientos a las 8 semanas, (LCD 1.23 vs. calcipotriol/betametasona gel 1.25, $t=-0.139$, $p=0.890$).

En términos de reducción del porcentaje se encontró a las 4 semanas de estudio, una diferencia de 16.27% vs 23.72% y a las 8 semanas 31.25% vs 30.62% LCD vs calcipotriol/betametasona respectivamente.

El porcentaje de pacientes que logro una reducción del IGA de 2 a mas puntos a las 4 semanas, fue de 16.2% (LCD) vs 27.9% (calcipotriol/betametasona) y a las 8 semanas, de 38.5% vs 48.7% .

En el PaGA, se encontró una diferencia entre ambas intervenciones a las 4 semanas (LCD 0.40 vs. calcipotriol/betametasona gel 0.92, $t=-2.76$, $p=0.008$). De igual forma como en el IGA, no se encontraron cambios en la reducción de ambos tratamientos a las 8 semanas, (LCD 0.71 vs. calcipotriol/betametasona gel 1.04, $t=-1.91$, $p=0.062$). En términos de reducción en la escala se observó a las 4 semanas de estudio, una diferencia de 18.33% vs 7.91% y a las 8 semanas 20.83% vs 14.16% calcipotriol/betametasona vs LCD respectivamente

Respecto a la SCA no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos cuando se comparó el puntaje basal contra en puntaje a las 8 semanas.

Finalmente, en la EVP no se encontró una diferencia entre ambos tratamientos a las 4 semanas (LCD 1.33 vs. Calcipotriol/betametasona gel 2.06, $t = -1.44$, $p < 0.156$). Se evidenciaron cambios en la reducción entre ambas intervenciones a las 8 semanas (LCD 1.60 vs. calcipotriol/betametasona gel 2.50 , $t=-2.11$, $p=0.040$).

En términos de reducción en la escala se analizó a las 4 semanas de intervención, una diferencia de 20.62% vs 13.33% y a las 8 semanas 25.00% vs 16.22% calcipotriol/betametasona vs LCD.

Análisis de seguridad

Efectos adversos

Del total de pacientes (41) que recibieron LCD, 25.5% (28) presentó efectos adversos secundarios a su aplicación, prurito 23% (25), dolor (referido por los pacientes como "ardor") 8% (9), respecto al calcipotriol/betametasona 25.5% (23) presentaron prurito 23% (21), dolor 8% (7) ninguno con p significativa. Se observen los resultados en la Tabla VIII.

Ninguno de los pacientes que recibió calcipotriol/betametasona presentó atrofia, telangiectasias o estrías.

Tabla VIII. Efectos adversos del liquor carbonis detergens y de calcipotriol durante estudio

	LCD	Calcipotriol/betametasona	Chi-2	
	Media DE	Media DE		
Prurito	23% (25)	21% (23)	0.818	0.365
Dolor	8% (9)	8% (7)	0.310	0.577

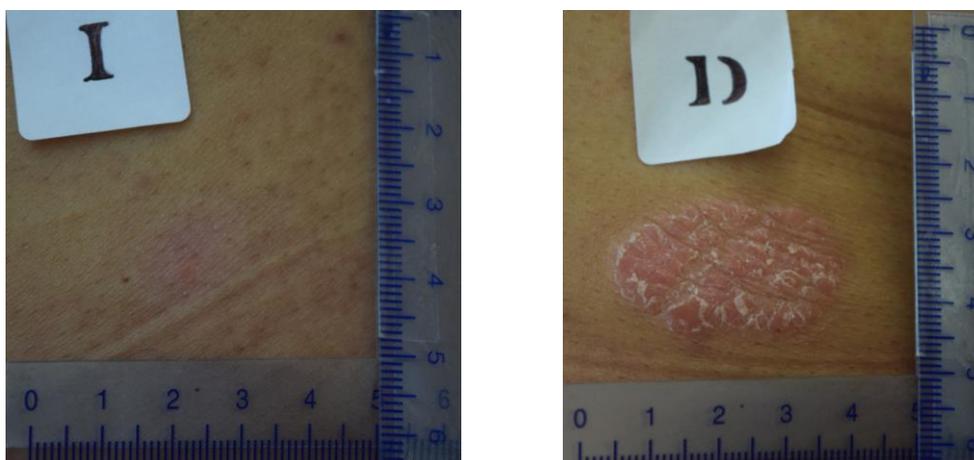
Al comparar los efectos adversos durante el periodo de estudio no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (Chi-2 1.296, p =0.254).

Adherencia

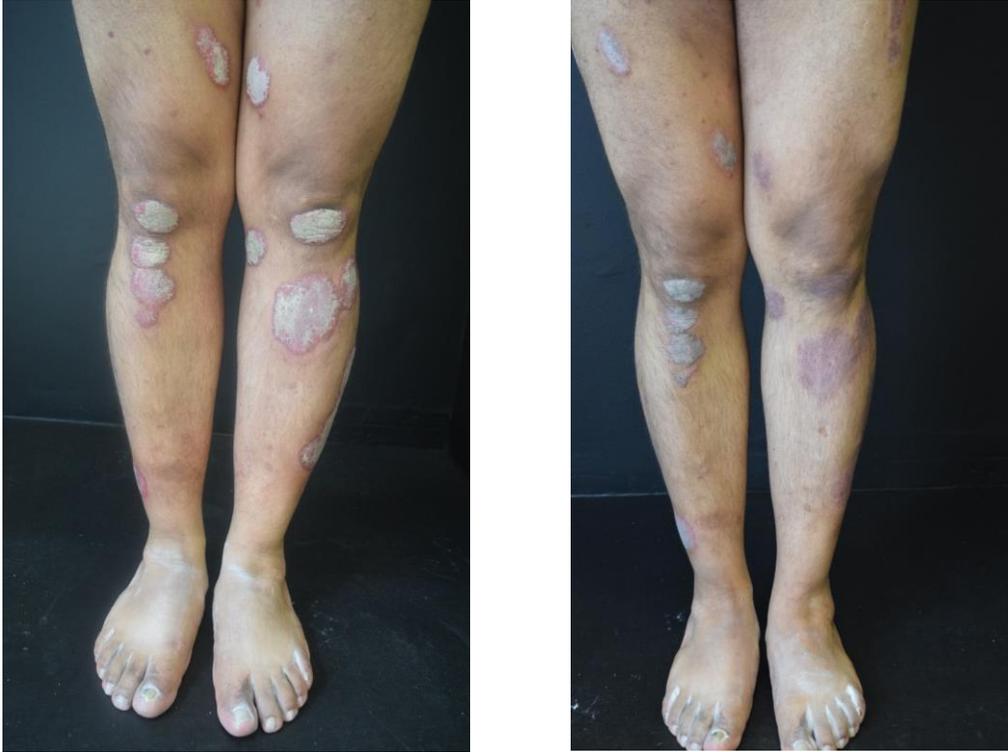
Respecto al apego y adherencia a las intervenciones, no se observaron diferencias significativas, el promedio de LCD 99.34% vs calcipotriol/betametasona 99.44 t-1.00 p 0.325.

ICONOGRAFÍA INICIAL Y DESPUÉS DE INTERVENCIÓN

**Figura. 5 Hemicuerpo derecho LCD / Hemicuerpo izquierdo
calcipotriol/betametasona**



**Figura. 6 Hemicuerpo izquierdo LCD / Hemicuerpo derecho
calcipotriol/betametasona**



**Figura. 7 Hemicuerpo izquierdo LCD / Hemicuerpo derecho
calcipotriol/betametasona**



**Figura. 8 Hemicuerpo izquierdo LCD / Hemicuerpo derecho
calcipotriol/betametasona**

9. DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos eficacia similar de LCD 31.25% y de calcipotriol/betametasona 30.62% ($p = 0.884$) a las 8 semanas de tratamiento utilizando la escala IGA y con resultados similares con la escala PaGA ($p = 0.062$).

Fleming y cols. 2010, estudiaron a 364 pacientes con psoriasis en placas, evaluando efectividad con la escala de IGA, mostraron mejoría con calcipotriol/betametasona (27.2%), placebo (0%), calcipotriol (11.9%) y betametasona (11.4%) (60)(76). Los resultados que muestran respecto a la efectividad son similares en cuanto la respuesta de calcipotriol/betametasona, en nuestra intervención sin embargo, este fue un estudio comparativo con diversos brazos de análisis, sin incluir al LCD.

Posteriormente Langley RG. y cols. 2011, evaluaron a 358 pacientes mostrando una diferencia significativa de calcipotriol/betametasona del 39.9% vs calcipotriol 17.9% y placebo 5.5% a las 8 semanas.(67). Este estudio presenta rangos de respuesta del calcipotriol/betametasona similares (39.9% vs 30.62%) con nuestros resultados.

Reich K. y cols 2015, evaluaron un número importante de pacientes, la eficacia de calcipotriol/betamesona gel desde la perspectiva del médico y del paciente después de 8 semanas y hasta 64 semanas, en pacientes con psoriasis en placas leve a moderada. El 36.5% de los pacientes presento un IGA sin lesiones y casi sin lesiones , el 34.2% presento un PaGA sin lesiones y casi sin lesiones, prefiriendo esta combinación que los tratamientos previos. (37)

En nuestro estudio la reducción del IGA de 2 a mas puntos a las 8 semanas, del 100 % de la población analizada fue de 38.5% (LCD) vs 48.7% (calcipotriol/betametasona) y los pacientes que lograron un IGA sin lesiones y casi sin lesiones fue 17.9% (LCD) y 23.1% (calcipotriol/betametasona) a las 8 semanas concordando la literatura.

El liquor carbonis detergens empleado desde 1925, ha ido resurgiendo como una alternativa en la terapia tópica, así como lo han realizado en otros países, en México este, es el primer estudio en el cual se compara con el tratamiento de primera línea. El LCD pareciera tener la misma efectividad que calcipotriol/betametasona a las 8 semanas, con el beneficio, de evitar o reducir el riesgo de eventos adversos relacionados con el uso crónico de esteroides y con mejor costo para nuestros pacientes.

Thawornchaisit y cols. 2007, elaboraron un estudio comparativo con Liqueur carbonis detergens 10% crema vs valerato de betametasona 0.1% crema en 58 pacientes, a las 6 semanas concluyeron que el PASI decreció 38.39% (LCD) vs 69.36% (betametasona) y el IGA disminuyó 24.99% (LCD) vs 76.67% (betametasona). Con lo que respecta a nuestro estudio no se encontró similitud por los tratamientos tópicos que se compararon y en tiempo de intervención, sin embargo la escala IGA a las 8 semanas con LCD fue de 31.25% resultados similares, reportados en este estudio (55)(71).

Es Alora-Palli et al . 2010, una de las investigadoras que más ha estudiado la respuesta del LCD realiza un estudio en el cual comparó liqueur carbonis destilado al 15% solución vs. calcipotriol 0.005% crema, en psoriasis en placas moderada, durante 12 semanas, sus resultados fueron concluyentes con una superioridad del LCD con una reducción del IGA 58% Vs 37% con una $p < 0.05$ manteniendo su respuesta por 6 semanas posterior a la intervención, este estudio ha sido un precedente para el resto de estudios que se realizaron posteriormente. En lo que respecta este estudio llama la atención, la concentración de la preparación del LCD en nuestra intervención es al 3 % sin embargo cabe destacar que es una magistral en comparación al LCD comercializado por una farmacéutica.

Se observó diferencia estadísticamente significativa en la escala visual de prurito, a las 8 semanas de la intervención a favor de calcipotriol / betametasona gel, explicado por su acción antiinflamatoria y antiproliferativa, e inmunosupresora, lo que lo hace actualmente ser el tratamiento de primera línea con un grado de recomendación 2B para psoriasis leve-moderada.(72)

Se encontró un adecuado margen de seguridad en ambos tratamientos, todos los eventos adversos fueron de intensidad leve sin presentar efectos importantes para suspender el estudio, el prurito fue el evento adverso más frecuente en los dos esquemas de tratamiento que se podría explicar por la misma enfermedad per se.

Se reclutaron de forma predominante hombres (52.1%), respecto a mujeres (47.9%), con un promedio de edad de 41.8 años semejante a lo reportado en la literatura.(73)

En cuanto a las comorbilidades, se observó que la población tenía sobrepeso u obesidad en un 79.2% al inicio, situación que se redujo a 62.5%, cabe resaltar que estos resultados en los cambios metabólicos, son independientes a las intervenciones realizadas en el estudio, es importante aclarar que todos los pacientes recibieron una dieta sugerida con bajo índice glucémico.

Numerosos autores han demostrado una correlación entre obesidad/psoriasis, que favorece un estado inflamatorio crónico del tejido adiposo y a su vez mantiene un estímulo continuo sobre mediadores inflamatorios. (4)(74)

En un meta-análisis de 12 estudios observacionales se estableció que la prevalencia del síndrome metabólico en psoriasis varía de 14 a 40%, situación que se observó en nuestro estudio con un promedio de 20.8%. (60)(75)

Una comorbilidad relevante es el tabaquismo, hábito que presentó el 47.9% de los pacientes, considerando lo un factor independiente que empeora las lesiones de psoriasis e incrementa el riesgo de mortalidad relacionada con aterosclerosis, se recomendó evitar su consumo y suspenderlo, sin embargo no conocemos el número de pacientes que suspendieron este hábito al final de la intervención. (4)

Otras comorbilidades que mejoraría la calidad de vida y las lesiones de psoriasis es reducir el sedentarismo, se observó en el estudio que el 50% de los pacientes realizaba alguna actividad física, el consumo de refrescos fue de 91.7%, y el consumo de alimentos con alto valor glucémico de 77.1%.(75)

Es relevante mencionar que es ensayo clínico, es el primer estudio en la literatura internacional y nacional en el cual se compara por primera vez al liquor carbonis detergens vs Calcipotriol / betametasona gel, considerando a este último, como tratamiento de primera elección para psoriasis en placas.
(60)(76)(77)

La principal limitación de este análisis preliminar es que el 12.7% de la muestra de estudio faltó para completar el tratamiento. Sin embargo, con los resultados de los pacientes que completaron el protocolo podemos reconocer que el efecto con liquor carbonis detergens relevante para encontrar no inferioridad.

Otra limitación fue el utilizar a los pacientes como sus propios controles, ciertamente ayudó a disminuir la variación interindividual es decir (tiempo de evolución, comorbilidades, tratamientos concomitantes) y por lo tanto incrementar el poder del estudio, por otra parte, nos limitó en evaluar si los cambios observados con las intervenciones no se vieron sesgados por los cambios metabólicos que se observaron en nuestros pacientes.

El apego a la terapéutica no fue fielmente evaluado por medio de la bitácora, ya que los pacientes olvidaban o perdían las hojas de control diario, por lo que el apego fue determinado mediante el interrogatorio directo en las citas subsecuentes.

Otra de las limitaciones, es que no pudimos extender por más de 8 semanas el estudio, esto nos podría haber ayudado a conocer si ya hay diferencias de superioridad o bien observar el comportamiento del liquor carbonis detergens vs calcipotriol/betametasona. Adicionalmente, es necesario evaluar el tratamiento con LCD y calcipotriol/betametasona durante más de 8 semanas.

Sería pertinente realizar un estudio comparativo entre el liquor carbonis detergens vs calcipotriol / betametasona en piel cabelluda ya que esta topografía no fue incluida, así como realizar posteriormente un sub-análisis en pacientes menores de 40 años y mayores de 40 años y un estudio prospectivo para conocer el seguimiento de estas intervenciones postratamiento.

10. CONCLUSIONES

Este trabajo presenta evidencia de que la eficacia y seguridad del tratamiento con calcipotriol/betametasona gel vs LCD, en términos de reducción de la escala IGA y resolución de las lesiones en pacientes con psoriasis leve en placas fue igual para ambos tratamientos a las 8 semanas, por lo que estaría confirmando la hipótesis de este trabajo y por consecuencia cumpliendo el objetivo general de esta investigación.

El presente trabajo nos lleva a corroborar lo que ya se ha publicado en la literatura, el Calcipotriol/betametasona continua siendo el tratamiento de elección para el tratamiento de la psoriasis en placas, sin embargo el LCD mostró no inferioridad, ni diferencias al comparar la disminución del 31.25% en el IGA (p 0.890). El liquor carbonis detergens es una opción eficaz para el tratamiento de la psoriasis en placas leve.

Todos los eventos adversos fueron de intensidad leve sin presentar efectos importantes para suspender el estudio, el prurito fue el evento adverso más frecuente en los dos esquemas de tratamiento.

Nuestros resultados hasta el momentos son preliminares nos mantenemos en espera, hasta completar el estudio para confirmar estas aseveraciones.

11. ANEXOS
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha

Título del proyecto de investigación: “ EFICACIA DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON LIQUOR CARBONIS DETERGENS VS CALCIPOTRIOL/BETAMETASONA 5µg/50mg GEL, EN PACIENTES CON PSORIASIS LEVE EN PLACAS”

No.Registro CDP:

No. Dictamen CEI:

Investigador principal: César Alfonso Maldonado García / Dra. Helena Castro López

Dirección: José María Vértiz 474 Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc C.P. 06780 México, D.F.

Servicio donde se realizará el estudio: Consulta Externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”

Iniciales del paciente: _____

Número de escrutinio: _____

Estimado paciente,

A usted se le está invitando a participar en un proyecto de investigación médica que se está llevando a cabo en la Consulta Externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, con dirección en José María Vértiz 474, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06780, México, D.F. Lo anterior, debido a su historia clínica y a que tiene PSORIASIS EN PLACAS que afecta a menos del

10% de la superficie corporal . Antes de decidir si acepta participar en el estudio, el investigador principal debe informarle sobre las características del proyecto de investigación y verificar que usted haya comprendido en su totalidad la naturaleza de su participación. Posterior a esta explicación, usted de forma libre y voluntaria podrá tomar una decisión al respecto.

En caso de que usted acepte participar en este estudio de investigación, deberá firmar este documento de consentimiento informado, del cual se le entregará una copia.

A continuación encontrará la explicación del proyecto de investigación. Si tiene dudas sobre alguna palabra, enunciado o no logra comprender en su totalidad el texto, siéntase con la libertad para preguntar todo lo que quiera con la finalidad de:

A. Planteamiento del problema y justificación del estudio.

En la actualidad existe un espectro amplio en las alternativas que podemos emplear en los pacientes con psoriasis en placas, gracias a los nuevos avances en el estudio de esta patología, hoy en día puede tratarse de manera más eficaz y segura . Una alternativa empleada en la práctica médica de la clínica de psoriasis del Centro Dermatológico Pascua es el preparado de *Liquor carbonis detergens* que ha demostrado ser eficaz, seguro y aceptado estéticamente en pacientes con psoriasis en placas leve y moderado, sin embargo hasta el momento no hay estudios realizados en nuestro centro

.Proponemos realizar un estudio comparativo derecha – izquierda en el que el paciente participe como su propio control, aplicando Calcipotriol / betametasona en las lesiones de psoriasis del lado del cuerpo que el investigador le explique y liquor carbonis detergens en el otro lado y así evaluar la respuesta terapéutica de ambos.

B. Objetivo del estudio. Determinar la eficacia y tolerabilidad del tratamiento con calcipotriol / betametasona gel Vs liquor carbonis detergens en términos de reducción de la escala IGA en pacientes con psoriasis en placas con SCA y PASI < 10.

C. Beneficios del estudio. Los resultados de este estudio nos permitirán tener un conocimiento más amplio acerca del uso del Licuor carbonis detergens y de Daivobent en pacientes mexicanos con psoriasis leve en placas. Los resultados de estudios similares a este han demostrado que existe una excelente respuesta a medicamento calcipotriol / betametasona gel, sin embargo se desconoce la eficacia de Liquor carbonis detergens por lo tanto tenemos como objetivo determinar la eficacia y tolerancia a ambos tratamientos y comparar los resultados en el mismo paciente.

D. Procedimientos del estudio. En caso de aceptar participar en el estudio, el investigador principal le realizará preguntas sobre sus antecedentes médicos, si

está o ha estado bajo algún tipo de tratamiento para la psoriasis y/o procedimientos. Posteriormente será asignado al azar (como tirar una moneda al aire) 2 tratamientos, uno para cada lado del cuerpo que son: □ **Hemicuerpo 1.** LCD Liquor carbonis detergens □ **Hemicuerpo 2.** calcipotriol / betametasona gel

Deberá acudir mensualmente (total de 2 meses) a consulta con el investigador principal y traer consigo los laboratorios médicos que le sean solicitados. Se tomarán estudios de laboratorio de sangre, al inicio y al final del tratamiento, con la finalidad de medir los parámetros de biometría hemática y química sanguínea (12 elementos). También se realizará el registro de su peso corporal y de la tensión arterial, al inicio y al final del tratamiento.

E. Riesgos del estudio Si usted acepta participar en el estudio, se le realizarán los siguientes procedimientos:

1. Historia clínica dermatológica, procedimiento de rutina y obligado en cada paciente que solicita consulta en esta institución.
2. Toma de fotografías de las lesiones en ambos hemicuerpos al inicio y al final del tratamiento, cuya finalidad es documentar los cambios producidos.

En caso de que usted desarrolle algún efecto secundario al uso del medicamento, los cuales se pueden presentar inclusive cuando el medicamento se utilice adecuadamente, deberá comunicarlo al investigador principal para brindarle la atención médica necesaria. La mayoría de los efectos secundarios

del medicamento están relacionados con la dosis y se revierten durante el tratamiento o después de la interrupción del tratamiento o tras la modificación de la dosis. Con la dosis recomendada, la relación riesgo/beneficio es generalmente aceptable. Dentro de los efectos secundarios posibles se encuentran los siguientes:

Hipersensibilidad a los principios activos calcipotriol/betametasona (Daivobet) o liquor carbonis detergens (LCD). Debido al contenido en calcipotriol, Daivobet está contraindicado en pacientes con alteraciones conocidas del metabolismo del calcio.

Debido al contenido en corticosteroide, Daivobet está contraindicado en las siguientes situaciones: Lesiones víricas de la piel (por ejemplo herpes o varicela), infecciones bacterianas o fúngicas de la piel, infecciones parasitarias, manifestaciones cutáneas relacionadas con tuberculosis, dermatitis perioral, piel atrófica, estrías atróficas, fragilidad de las venas de la piel, ictiosis, acné vulgaris, acné rosácea, rosácea, úlceras y heridas.

CONFIDENCIALIDAD. Toda la información correspondiente a su estado de salud será manejada de forma estrictamente confidencial. Sin embargo, mediante esta carta usted otorga su aceptación por escrito, para que el Patrocinador, miembros del Comité de Ética y las autoridades sanitarias que correspondan (en este caso, la Secretaría de Salud) puedan tener acceso a su expediente médico con el fin de verificar la autenticidad de la información,

conocer su evolución clínica, así como evaluar la calidad de los servicios que se le proporcionan.

Eventualmente, los resultados podrán ser utilizados para generar una publicación médica, a juicio de los investigadores y del patrocinador. Todas las personas involucradas están comprometidas a guardar la información de manera confidencial y velar por la seguridad física, moral y psicológica de los participantes voluntarios.

CONSIDERACIONES ÉTICAS Con el fin de garantizar la seguridad de los participantes en el estudio, se realizará bajo las recomendaciones de la Asociación Médica Mundial (conforme a la declaración de Helsinki 1964, así como las actualizaciones de Edimburgo 2000, Washington 2002 y la última modificación de Tokio 2004) y en apego a la Ley General de Salud. Además los procedimientos de este estudio han sido revisados y aprobados por el Comité Ética en Investigación del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”. Cualquier duda sobre el estudio usted puede contactar directamente al Presidente del Comité de ética la Dra. Blanca María de Lourdes Alonzo Romero Pareyón al tel. 55 38 70 33 en horario de 8 a 14 hrs, de lunes a viernes. O bien al Presidente del Comité de Investigación Dr. Fermín Jurado Santacruz al tel. 55 38 70 33, 55 32 56 38 o al correo electrónico fermin_santac@yahoo.com.mx. El presente estudio incluye 55 pacientes con psoriasis leve en placas que libremente acepten participar en él. El voluntario puede rehusar a continuar participando, sin que esto sea penalizado o represente pérdida de algún

derecho o beneficio y conservará su derecho a los cuidados médicos necesarios, mientras permanezca en el estudio.

El investigador se compromete adicionalmente a proporcionar información actualizada, obtenida durante el estudio, sobre cualquier avance significativo en la severidad de la psoriasis, que podría resultar relevante para su decisión de continuar o no en este estudio.

G. Declaraciones

1. Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria
2. En caso de que usted decida NO participar en el estudio, la atención médica que recibe en esta institución seguirá siendo la misma y no habrá represalias ni consecuencias negativas para usted.
3. Usted es libre de retirarse de este estudio de investigación médica en el momento que usted lo desee, pudiendo informar o no los motivos de su decisión al investigador principal. La decisión de retirarse del estudio será respetada y en ningún momento se le solicitará que recapacite.
4. No recibirá pago o beneficios económicos por su participación en el estudio.
5. Durante todo el estudio, usted tiene el derecho de solicitar información sobre el mismo, al investigador principal
6. Toda la información que usted le brinde al investigador, así como su identidad, será tratada con **CONFIDENCIALIDAD**.

7. Las fotografías de su cuerpo son CONFIDENCIALES y serán resguardadas por el investigador principal.

8. Usted autoriza que las fotografías se utilicen para difundir los resultados de esta investigación en revistas científicas, protegiendo siempre su identidad.

Finalmente,

He leído la información que me han proporcionado sobre este estudio de investigación, mis dudas han sido aclaradas

satisfactoriamente y he comprendido el objetivo, los beneficios y los riesgos de participar en el estudio. También he sido informado y entiendo que los resultados de la investigación serán publicados y difundidos con fines científicos, pero que bajo ninguna circunstancia será revelada mi identidad como participante del mismo. Y que recibiré una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado. Por lo que,

ACEPTO PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Nombre y firma del paciente
Fecha

Nombre y firma del testigo 1
Fecha

Nombre y firma del testigo 2
Fecha

El paciente ha recibido información sobre la naturaleza, objetivos, beneficios y riesgos que implica su participación en este estudio de investigación. Que he contestado, en la medida de lo posible, todas las preguntas del paciente sobre el estudio. He comprobado que el paciente ha comprendido los riesgos que implica participar en este estudio. Acepto que he leído y conozco la normatividad vigente nacional e internacional para realizar investigación en seres humanos; así como las buenas prácticas clínicas para la conducción de los mismos y que me apegaré a ellas. Declaro que la firma del presente documento fue después de haber aclarado todas las dudas del paciente.

Dr. César Alfonso Maldonado García

Dra. Helena Castro López

Nombres y firmas del investigadores principales

Fecha

ANEXO 2 .CRITERIOS DE SELECCIÓN

“EFICACIA DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON LIQUOR CARBONIS DETERGENS VS
CALCIPOTRIOL/BETAMETASONA 5µg/50mg GEL, EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS LEVE”

Fecha _____

No de expediente _____

Nombre: _____

CRITERIOS DE SELECCIÓN			
	INCLUSIÓN	SI	NO
1	Hombres y mujeres de 18 a 60 años de edad		
2	Psoriasis en placas con al menos 6 meses de evolución		
3	Psoriasis en placas leve determinada en la selección por puntuación de SCT < de 10 y PASI < 10.		
4	Psoriasis en placas con lesiones bilaterales y con tendencia a la simetría de tronco y extremidades.		
5	Domicilio en la Ciudad de México, Estado de México o del interior del país con disposición para acudir cada mes		
EXCLUSIÓN			
6	Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes		
7	Psoriasis palmo plantar, flexural, en gotas o ungueal		
8	Artropatía psoriática PASE > 36		
9	Tratamiento tópico (con excepción del emoliente) 2 semanas previas al inicio del estudio.		
10	Tratamiento con fototerapia y/o terapia sistémica 4 semanas antes de iniciar el estudio.		
11	Tratamiento con corticoides inhalados o intranasal, sistémico o tópico, antipsoriásicos como tazaroteno, retinoides, psoralenos, ácido salicílico, antralina, inmunosupresores o quimioterapia.		
12	Tratamiento con litio, beta bloqueadores adrenérgicos, antimaláricos.		
13	Alteraciones conocidas del metabolismo de calcio.		
14	Lesiones víricas de la piel (por ejemplo herpes o varicela), infecciones bacterianas o fúngicas de la piel, infecciones parasitarias, manifestaciones cutáneas relacionadas con tuberculosis, dermatitis perioral, piel atrófica, estrías		

	atróficas, fragilidad de las venas de la piel, ictiosis, acné vulgaris, acné rosácea, rosácea, úlceras y heridas.		
15	Niveles de creatinina sérica por arriba de 1.5 mg/dl, transaminasas 2 veces por arriba de los parámetros normales.		
16	Pacientes embarazadas.		

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS										
Tabaquismo (Si)(No)		Inicio (Edad)		Termino (Edad)		Cigarros/día	IT			
Alcohol (Si)(No)	Inicio (Edad)		Termino (Edad)		Cant	Frec (d)(m)(a)	Tipo	Embriaguez (Si)(No)		
Drogas (Si)(No)		Inicio (Edad)		Termino (Edad)		Frec (d)(m)(a)		Tipo	Via de adm.	
Consumo de refresco (Si)(No)		Cant(ml)		Frec (d)(m)(a)		Ejercicio (Si)(No)		Tipo	Min/sem	
Hábitos alimenticios				Consumo de comida chatarra (si)(no)			Frec (d)(m)(a)			
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS										
Otras dermatosis (Si)(No), Cáncer (Si)(No), Cáncer de piel (Si)(No), Diabetes Mellitus (Si)(No), Intolerancia a CHOs (Si)(No), Hipertensión arterial (Si)(No), Dislipidemia (Si)(No), Cardiopatía isquémica (Si)(No), Insuficiencia cardiaca (Si)(No), Gota o Hiperuricemia (Si)(No), Esteatosis hepática (Si)(No), Hepatopatía (Si)(No), Hepatitis actual o previa (Si)(No), Nefropatía(Si)(No) Neumopatía (Si)(No), Úlcera péptica (Si)(No), Enfermedad gastrointestinal (Si)(No), Cataratas (Si)(No), Anemia (Si)(No), Enfermedad autoinmune (Si)(No), Infección actual (Si)(No), Depresión (Si)(No), Enfermedad Psiquiátrica (Si)(No), Otros (Si)(No).										
Evolución :										
Tratamiento.										
PSORIASIS										
Fecha de diagnóstico		Evolución			Complicaciones (si)(no)			Cuál		
TRATAMIENTO PSORIASIS										
Fármacos		Inicio (Fecha)			Termino		Dosis		E. Adversos	
Emolientes										
Reductores				Tiempo (AH):			Uso mayor 4% (Si)(No)			
Análogos de VitD										
Retinoides					(VO)(Tópico)					
Inhib de calcineurina tópicos										
Esteroides tópicos o sistémicos					(VO) (Tópico)					
PUVA					No sesiones			R A:		

Metotrexato /Ciclosporina		Dosis acum	
Biológicos			
Otros :			
ESTUDIOS DE LABORATORIO INICIALES			
FECHA :			
Leucocitos	Hematocrito	Ácido úrico	BD
Neutrófilos %	Plaquetas	Colesterol total	BI
Linfocitos %	Creatinina	HDL	FA
Monocitos %	BT	LDL	GGT
Eosinófilos %	Hb glucosilada	Triglicéridos	Proteínas totales
Basófilos %	Glucosa	ALT	Albúmina
Eritrocitos	Urea	AST	APE
Hemoglobina		Otros :	

3. HISTORIA CLÍNICA

“EFICACIA DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON LIQUOR CARBONIS DETERGENS VS
CALCIPOTRIOL/BETAMETASONA 5µg/50mg GEL, EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS LEVE”

Nombre:

Edad:

Expediente:

TELEFONO:

CELULAR:

RECOLECCIÓN DE DATOS

ESTUDIOS DE LABORATORIO FINALES			
FECHA:			
Leucocitos	Hematocrito	Ácido úrico	BD
Neutrófilos %	Plaquetas	Colesterol total	BI
Linfocitos %	Creatinina	HDL	FA
Monocitos %	BT	LDL	GGT
Eosinófilos %	Hb glucosilada	Triglicéridos	Proteínas totales
Basófilos %	Glucosa	ALT	Albúmina
Eritrocitos	Urea	AST	APE
Hemoglobina		Otros :	

EXPLORACIÓN FÍSICA								
Basal Fecha:	TA	Peso(kg)	Talla(m)	IMC	Cintura(cm)	Cadera(cm)	I cintura-cadera	I cintura-talla
Al mes Fecha :	TA	Peso(kg)	Talla(m)	IMC	Cintura(cm)	Cadera(cm)	I cintura-cadera	I cintura-talla
Al final Fecha :	TA	Peso(kg)	Talla(m)	IMC	Cintura(cm)	Cadera(cm)	I cintura-cadera	I cintura-talla

ANEXO 4. EVALUACIÓN GLOBAL DEL INVESTIGADOR (IGA)

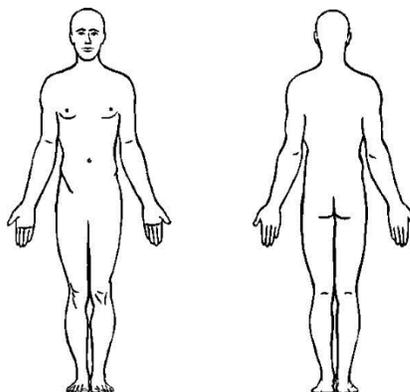
“EFICACIA DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON LIQUOR CARBONIS DETERGENS VS
CALCIPOTRIOL/BETAMETASONA 5µg/50mg GEL, EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS LEVE”

Fecha _____

No de expediente _____

Nombre: _____

Score	Descripción	BASAL		1 MES		FINAL	
		HD-LBD	HI-LBI	HD-LBD	HI-LBI	HD-LBD	HI-LBI
S C A DIÁMETRO MAYOR							
0= sin lesiones	No signos (hiperpigmentación)						
1= casi sin lesiones	Coloración: normal o rosado Engrosamiento: no Escama: no o mínima						
2= leve	Coloración: rosado o rojo pálido Engrosamiento: detectable o leve Escama: fina						
3= moderado	Coloración: rojo brillante, eritema Engrosamiento: se distingue o moderado Escama: Moderada						
4= grave	Coloración: brillante a rojo oscuro Engrosamiento: severo Escama: grave						
5= muy grave	Coloración: muy brillante a rojo oscuro Engrosamiento: muy grave Escama: muy grave						



ANEXO 5. EVALUACIÓN GLOBAL DEL PACIENTE (PaGA)

“EFICACIA DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON LIQUOR CARBONIS DETERGENS VS
CALCIPOTRIOL/BETAMETASONA 5µg/50mg GEL, EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS LEVE”

Fecha _____

No de expediente _____

Nombre: _____

EVALUACIÓN GLOBAL DEL PACIENTE (PaGA)

Descripción		BASAL		1 MES		FINAL	
		IZQUIERDA	DERECHA	IZQUIERDA	DERECHA	IZQUIERDA	DERECHA
0= sin lesiones	No hay piel roja, ni gruesa ni escamosa En el lugar donde estaban las lesiones se observan manchas oscuras o blancas						
1= Casi sin lesiones	Coloración: normal o rosado Engrosamiento: no Escama: no o mínima						
2= leve	Coloración: rosado o rojo pálido Engrosamiento: apenas detectable relieve leve sobre la piel Escama: fina						
3= moderado	Coloración: rojo brillante Engrosamiento: se distingue fácilmente o moderado Escama: Moderada						
4= severo	Coloración: brillante a rojo oscuro Engrosamiento: grave Escama: grave						
5= muy severo	Coloración: muy brillante a rojo oscuro. Engrosamiento: muy grave Escama: muy grave						

ANEXO 6. ESCALA VISUAL DEL PRURITO

“EFICACIA DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON LIQUOR CARBONIS DETERGENS VS
CALCIPOTRIOL/BETAMETASONA 5µg/50mg GEL, EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS LEVE”

Fecha _____

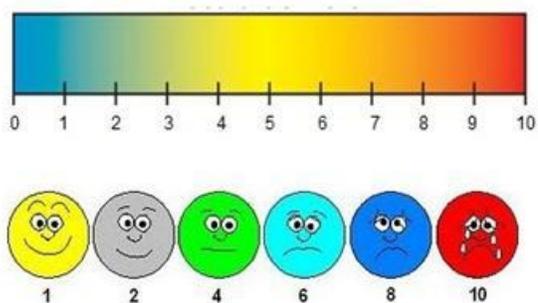
No de expediente _____

Nombre: _____

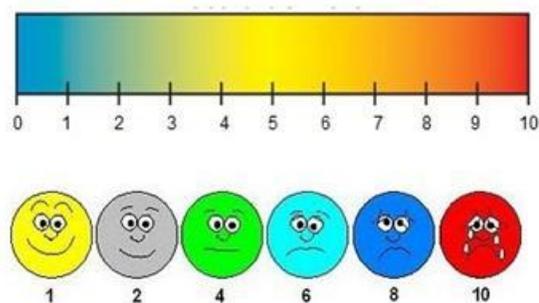
ESCALA VISUAL DE PRURITO

FECHA: **BASAL**

LADO IZQUIERDO

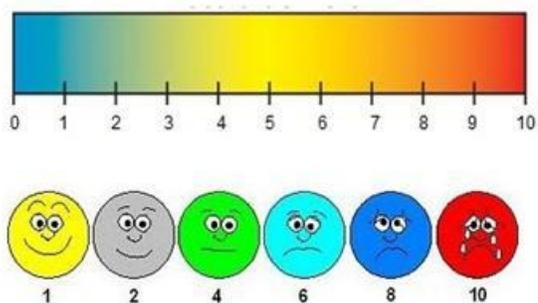


LADO DERECHO

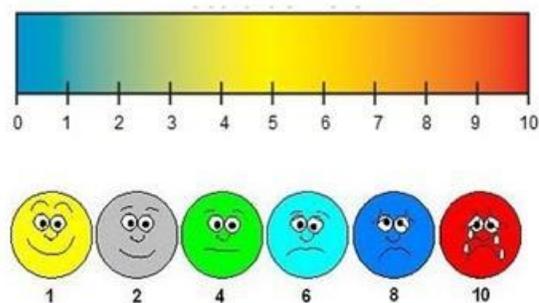


FECHA: **1 ER MES**

LADO IZQUIERDO

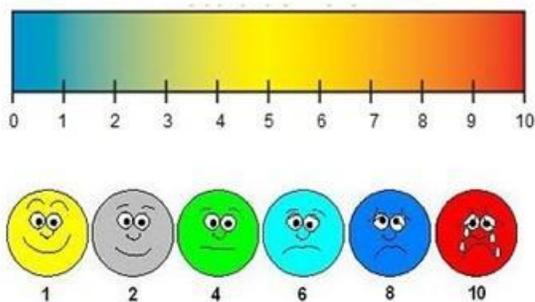


LADO DERECHO

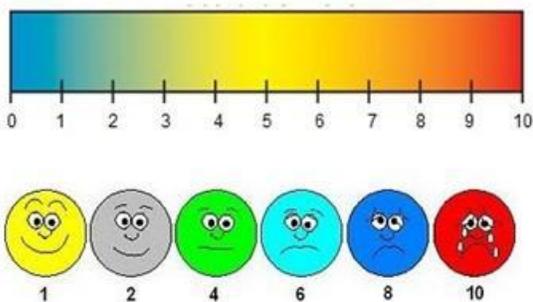


FECHA: **2 DO MES**

LADO IZQUIERDO



LADO DERECHO



ANEXO 7. PASI (PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX)

“EFICACIA DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON LIQUOR CARBONIS DETERGENS VS
CALCIPOTRIOL/BETAMETASONA 5µg/50mg GEL, EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS LEVE”

Nombre: _____ No de expediente: _____

INICIO

FECHA:

PASI (PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX)

PASI (PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX)					
Área	SCA %	Eritema	Induración	Escama	Subtotal
Cabeza					0.1 x (E+ E+I) área
Tronco					0.3 x (E+E+I) área
M.S.					0.2 x (E+E+I) área
M.P.					0.4 x (E+E+I) área

PASI
Total
Interpretación

FINAL

FECHA:

PASI (PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX)

PASI (PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX)					
Área	SCA %	Eritema	Induración	Escama	Subtotal
Cabeza					0.1 x (E+ E+I) área
Tronco					0.3 x (E+E+I) área
M.S.					0.2 x (E+E+I) área
M.P.					0.4 x (E+E+I) área

PASI
Total
Interpretación

ANEXO 8. DLQI EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE CALIDAD DE VIDA EN LAS ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS



Formato para evaluar el impacto en la calidad de vida de las enfermedades dermatológicas.

Nombre: _____ Exp: _____ Fecha _____
 Género: _____ Edad: _____ Escolaridad: _____ Ocupación: _____
 Enfermedad dermatológica: _____ / _____

DLQI: ÍNDICE DE CALIDAD DE VIDA EN DERMATOLOGÍA (MODIFICADO)

La finalidad de este cuestionario es evaluar hasta qué punto sus problemas de piel han influido en su vida DURANTE LOS ÚLTIMOS SIETE DÍAS y DURANTE TODO EL PADECIMIENTO.
 Por favor, marque con una cruz una casilla para cada pregunta.: Muchísimo (Puntaje 3), mucho (Puntaje 2), un poco (Puntaje 1) o en absoluto (Puntaje 0).

	DURANTE LA ÚLTIMA SEMANA			DESDE QUE TENGO MI ENFERMEDAD DE LA PIEL				
	Muchísimo	Mucho	Poco	Nada	Muchísimo	Mucho	Poco	Nada
1. ¿Ha sentido comezón, dolor o ardor en la piel, o la ha tenido dolorida?	3	2	1	0	3	2	1	0
2. ¿Se ha sentido avergonzado/a o cohibido/a debido a su piel?	3	2	1	0	3	2	1	0
3. ¿Le ha molestado su condición de la piel para hacer las compras u ocuparse de la casa o el jardín?	3	2	1	0	3	2	1	0
4. ¿Ha influido su condición de la piel en la elección de la ropa que lleva?	3	2	1	0	3	2	1	0
5. ¿Ha influido su condición de la piel en alguna actividad social o recreativa?	3	2	1	0	3	2	1	0
6. ¿Ha tenido dificultad para practicar deportes debido a su condición de la piel?	3	2	1	0	3	2	1	0
7. ¿Le ha impedido su condición de la piel trabajar o estudiar? Si la respuesta es "No", ¿Cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en el trabajo o en sus estudios?	3	2	1	0	3	2	1	0
8. ¿Su condición de la piel le ha condicionado dificultades con su pareja, amigos cercanos o familiares?	3	2	1	0	3	2	1	0
9. ¿Cuánta dificultad le ha ocasionado su condición de la piel en su vida sexual?	3	2	1	0	3	2	1	0
10. ¿Cuánta dificultad le ha ocasionado su tratamiento de la piel, por ejemplo, ocupándole tiempo o ensuciando o desordenando su casa?	3	2	1	0	3	2	1	0

GRACIAS.

TOTAL: _____ Interpretación de puntaje sobre efecto en calidad de vida:
 0-1 sin efecto; 2-5 pequeño efecto; 6-10 moderado efecto; 11-20 muy grande efecto; 21-30 extremadamente grande efecto

ANEXO 9. PASE CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DE ARTRITIS PSORIÁSICA

“EFICACIA DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON LIQUOR CARBONIS DETERGENS VS
CALCIPOTRIOL/BETAMETASONA 5µg/50mg GEL, EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS LEVE”

Fecha _____

No de expediente _____

Nombre: _____

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN Y ANÁLISIS DE ARTRITIS PSORIÁTICA (PASE)					
Por favor marque o encierre en un círculo SOLO UNA de las 5 opciones en el siguiente cuestionario de 15 ítems. La respuesta a estas preguntas nos ayudara a conocer mejor sus síntomas. Solo le tomará 5-6 minutos completarlo. Gracias por su tiempo.					
Sub-escala de síntomas	Nunca	Casi Nunca	No Sé	Casi Siempre	Siempre
1. Me siento cansada/o la mayor parte del día	1	2	3	4	5
2. Me duelen mis articulaciones	1	2	3	4	5
3. Me duele la espalda	1	2	3	4	5
4. Mis articulaciones se hinchan o inflaman	1	2	3	4	5
5. Siento mis articulaciones "calientes"	1	2	3	4	5
6. A veces todo un dedo de la mano o del pie se me hincha y se parece a una "salchicha"	1	2	3	4	5
7. He notado que el dolor en mis articulaciones se mueve de una a otra. Por ejemplo: me duele la muñeca unos días y luego me duele la rodilla y así sucesivamente.	1	2	3	4	5
Puntaje de síntomas (Max 35)	Sume los puntajes de preguntas 1-7 y escríbalo en el casillero A			A:	
Sub escala de función	Nunca	Casi Nunca	No Sé	Casi Siempre	Siempre
8. Siento que mis problemas articulares afectaron mi capacidad para trabajar	1	2	3	4	5
9. Mis problemas articulares han afectado mi capacidad para valerme por mi mismo, como por ejemplo: vestirme o lavarme los dientes	1	2	3	4	5
10. He tenido dificultad en ponerme anillos en los dedos o en usar reloj de pulsera	1	2	3	4	5
11. He tenido dificultad para subir o bajar del auto	1	2	3	4	5
12. No puedo ser tan activo como era antes	1	2	3	4	5
13. Me siento rígido o entumecido por mas de 2 horas después de levantarme por la mañana	1	2	3	4	5
14. La mañana es la peor parte del día para mi	1	2	3	4	5
15. Me toma varios minutos poder moverme al máximo de mi capacidad, en cualquier momento del día	1	2	3	4	5
FUNCTION SCORE (Max 40)	Add scores for question 8-15 and write in box B			B.:	
TOTAL PASE SCORE (Max 75)	Add scores in boxes A and B and write in box C			C:	

ANEXO 10. REGISTRO DE DOCUMENTOS

"EFICACIA DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON LIQUOR CARBONIS DETERGENS VS
CALCIPOTRIOL/BETAMETASONA 5µg/50mg GEL, EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS LEVE"

Fecha _____

No de expediente _____

Nombre: _____

CHECK

	1era	2da	3era	4ta	5ta	6ta
CRITERIOS DE SELECCIÓN						
Hoja consentimiento informado						
Historia clínica (recolección de datos)						
Hoja IGA						
Hoja PaGA						
Hoja PASI						
Tamizaje de Artritis psoriásica PASE						
Escala visual de prurito						
DLQI						
Hoja mapeo						
Hoja control pte 28 días, efectos 2rios y adversos						
FOTOS						
Hoja de registro de asistencia						

ANEXO 11 REGISTRO DE ASISTENCIA DEL PACIENTE

"EFICACIA DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON LIQUOR CARBONIS DETERGENS VS
CALCIPOTRIOL/BETAMETASONA 5µg/50mg GEL, EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS LEVE"

Fecha _____

No de expediente _____

Nombre: _____

HOJA DE REGISTRO DE ASISTENCIA DEL PACIENTE

Cita No. 1 Fecha cita _____

Cita No. 2 Fecha cita _____

Cita No. 3 Fecha cita _____

Cita No. 4 Fecha cita _____

Cita No. 5 Fecha cita _____

Cita No. 6 Fecha cita _____

ANEXO 12. BITÁCORA DIARIA

"EFICACIA DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON LIQUOR CARBONIS DETERGENS VS CALCIPOTRIOL/BETAMETASONA 5µg/50mg GEL, EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS LEVE"

MAPEO CORPORAL

NOMBRE _____

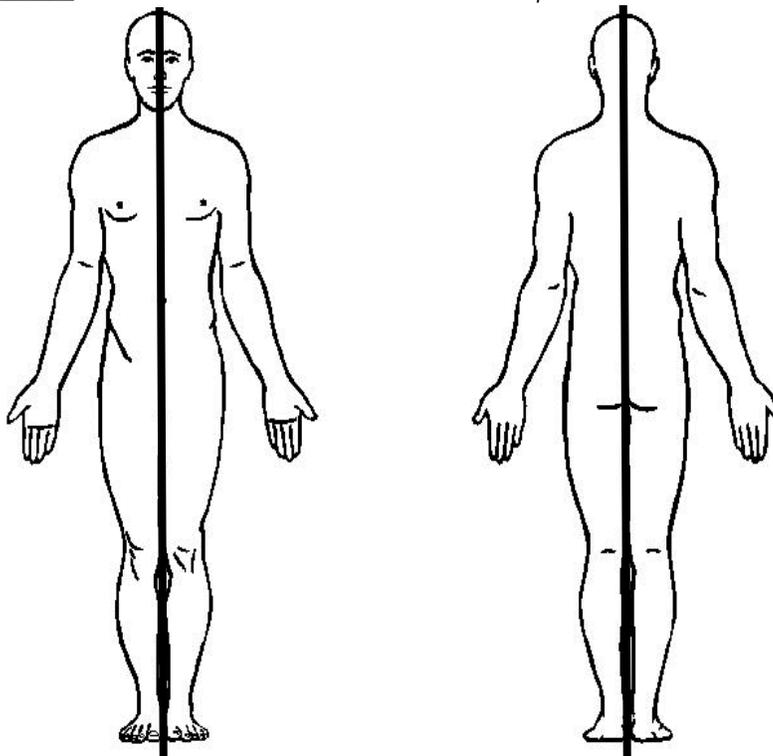
FECHA:

Lesión blanco

Lesión blanco

Derecha

Izquierda



Recordar que en una mitad de su cuerpo corresponde un medicamento y la otra mitad del cuerpo al otro medicamento, en base a la imagen del cuerpo que se encuentra en esta hoja y en su registro diaria.

La aplicación entre los medicamentos se deberá hacer con aseo de las manos de forma estricta antes y entre una aplicación y la siguiente con la finalidad, que no exista combinación de las sustancias.

La aplicación de Calcipotriol/betametasona gel (**DAIVOBET**) es durante 8 semanas todas las noches. La correcta aplicación de los **medicamentos** será en una **capa muy delgada (capa única)**, sin sobar, ni dar masaje se deberá lavar por la mañana.

La aplicación de Liquor carbonis detergens al 3% durante 8 semanas todas las noches, en una **capa muy delgada (capa única)**, sin sobar, ni dar masaje se deberá lavar por la mañana.

Recordar : La psoriasis es una enfermedad que se relaciona con mejoría importante si se realizan cambios en el estilo de vida como: suspender el tabaco, el consumo de bebidas alcohólicas y bajar de peso con ejercicio, (caminata) 30 minutos mínimo 3 veces a la semana y dieta, evitando consumir harinas (pan, pasta, pizza), comida chatarra, refrescos y bebidas artificiales (jugos industrializados).

Nombre: _____

LADO IZQUIERDO

Día	Hora	Comentario: ardor, comezón, OTROS
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		

Nombre: _____

LADO DERECHO

Día	Hora	Comentario: ardor, comezón, OTROS
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		

ANEXO 13. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS

Alimentos a evitar

- Cátsup
- Mayonesa
- Aderezos base de crema
- Comida rápida (pizza, hamburguesas, alitas)
- Papas fritas
- Palomitas de mantequilla
- Galletas
- Tortillas de harina
- Cereales con azúcar (zucaritas, cornpops, frootloops, etc)
- Barras rellenas de jalea
- Pan blanco
- Pan dulce
- Caramelos en general
- Chocolates
- Ate
- Gelatina
- Nutella
- Mermelada
- Lechera
- Refresco
- Gatorade, powerade, boing
- Jugos de fruta
- Leche entera
- Yogurt de frutas
- Quesos amarillos
- Mantequilla
- Natilla
- Crema entera
- Helados de crema
- Tamales
- Chilaquiles
- Crepas
- Hot cakes
- Embutidos (salchicha, chorizo, tocino, pepperoni, salami)
- Alitas de pollo
- Carnes grasas
- Mariscos
- Knorr Suiza

Recomendaciones

- Consumir preparaciones a la plancha, hervidos, horneados y a la parrilla.
- Evitar capeados, empanizados y fritos.
- Tener verdura picada y desinfectada facilita su utilización.
- Preferir la leche descremada.
- Hacer 5 comidas al día sin omitir ninguna.
- Comer de forma tranquila y sin distracciones.
- Comer en platos pequeños, para evitar servirse de más.
- Comer mínimo 1 vez a la semana pescado.
- Beber agua natural 1.5 – 2L al día.
- Actividad Física de 30-60 minutos.
- Tener la mayor variedad de alimentos y colores.
- Comer carnes sin grasa.

ANEXO 14. CUESTIONARIO DE ALIMENTOS DE CONSUMO HABITUAL

"EFICACIA DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON LIQUOR CARBONIS DETERGENTS VS CALCIPOTRIOL/BETAMETASONA"
5µg/50mg GEL, EN PACIENTES CON PSORIASIS EN PLACAS LEVE"

Nombre

Expediente

Alimento	SI/NO	¿Cuántas veces por semana?
Cátsup		
Mayonesa		
Aderezo base de crema		
Comida chatarra (pizza, hamburguesas, alitas)		
Papas fritas		
Palomitas de mantequilla		
Galletas		
Tortillas de harina		
Cereales con azúcar (zucaritas, cornpops, frootloops, etc)		
Barras rellenas de jalea		
Pan blanco		
Pan dulce		
Pasteles		
Caramelos en general		
Chocolates		
Ate		
Gelatina		
Nutella		
Tamales		
Chilaquiles		
Crepas		
Hot cakes		
Embutidos (salchichas, chorizo, tocino, pepperoni, salami)		
Alitas de pollo		
Carnes grasas		
Mariscos		
Knorr Suiza		
Helados de crema		
Crema entera		
Natillas		
Mantequilla		
Mermelada		
Lechera		
Refresco		
Gatorade, powerade, boing		
Jugos de fruta		
Leche entera		
Yogurt de frutas		
Quesos amarillos		

BIBLIOGRAFÍA

1. Klaus Wolff, Lowell A. Goldsmith, Stephen I. Katz, Barbara A. Gilchrist, Amy Paller and DJL. **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. JAMA.** 2008;299(10):1195–996.
2. Martínez RP, García CAM, González MG. Psoriasis facial. Comunicación de un caso con buena respuesta al tratamiento con tacrolimus tópico. **Dermatologia Rev Mex.** 2011;55(3):159–64.
3. Eisen Z, Wolff K, Aus- KF. **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6th ed. Arch Dermatol.** 2004;140:372.
4. Puig-Sanz L. La psoriasis, ¿una enfermedad sistémica? **Actas Dermosifiliogr.** 2007;98(6):396–402.
5. Frank O. Nestle, M.D., Daniel H. Kaplan, M.D., Ph.D., and Jonathan Barker MD. Psoriasis Mechanisms **Review article. N Engl J Med.** 2009;361(5):496–509.
6. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. **Ann Rheum Dis.** 2005;64(suppl_2):ii30-6.
7. Liu Y, Krueger JG, Bowcock a M. Psoriasis: genetic associations and immune system changes. **Genes Immun Nat.** 2007;8:1–12.
8. Kim J, Krueger JG. The Immunopathogenesis of Psoriasis. **Dermatol Clin.** 2015;33(1):13–23.

9. Wollenberg a, Wagner M, Gunther S, Towarowski a, Tuma E, Moderer M, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. **J Invest Dermatol.** 2002;119(5):1096–102.
10. Paula A, Sanchez G. Immunopathogenesis of psoriasis. **An Bras Dermatol.** 2010;85(5):747–9.
11. Funk J, Langeland T, Schrupf E, Hanssen LE. Psoriasis induced by interferon-alpha. **Br J Dermatol.** 1991;125(5):463–5.
12. R.K.H. Mak, C. Hundhausen and FON. NIH Public Access. **Actas Dermosifiliogr.** 2009;100(2):2–13.
13. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. **J Invest Dermatol.** 2008;128(5):1207–11.
14. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. **J Am Acad Dermatol.** 2006;54(3):67–80.
15. Nikaein A, Phillips C., Gilbert S.C., Savino D., Silverman A. , Stone M. MA. Characterizacion of Skin-Infiltrating Lymphocytes in Patients with Psoriasis. **J Invest Dermatol.** 1991;96(1):1–9.
16. Murphy KM, Reiner SL. The lineage decisions of helper T cells. **Nat Rev Immunol.** 2002;2(12):933–44.
17. Lima EDA, Lima MDA. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. **An Bras Dermatol.** 2011;86(6):1151–8.

18. Nast A, Boehncke W, Mrowietz U, Ockenfels H, Philipp S, Reich K, et al. Guidelines on the Treatment of Psoriasis Vulgaris S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris . **Update. JDDG.** 2012;10(1):S1–95.
19. Trujillo IA, Díaz García MA, Sagaró Delgado B, Trujillo YA. Patogenia de la Psoriasis a la luz de los conocimientos actuales. **Rev Cubana Med.** 2001;40(2):122–34.
20. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: A systematic review and meta-analysis. **Br J Dermatol.** 2014;170(2):304–14.
21. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **J Nutr Diabetes.** 2012;2(e 54):1–6.
22. Griffiths CEM, Christophers E, Barker JNWN, Chalmers RJG, Chimenti S, Krueger GG, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. **Br J Dermatol.** 2007;156(2):258–62.
23. Christensen TE, Callis KP, Papenfuss J, Hoffman MS, Hansen CB, Wong B, et al. Observations of psoriasis in the absence of therapeutic intervention identifies two unappreciated morphologic variants, thin-plaque and thick-plaque psoriasis, and their associated phenotypes. **J Invest Dermatol.** 2006;126(11):2397–403.
24. Pathirana D, Ormerod a D, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 2009;23(Suppl 2):5–70.

25. Dubois Declercq, S; Pouliot R. Promising new treatments for psoriasis Review Article. **Sci World J** . 2013;2013:1–9.
26. Puig L, Puig, L., Carrascosa, J. M., Daudén, E., Sánchez-Carazo, J. L. Ferrándiz, C., Sánchez-Regaña, M., García-Bustinduy, M. et al. Directrices españolas basadas en la evidencia para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave con agentes biológicos. **Actas Dermosifiliogr.** 2009;100(5):386–413.
27. Phi Spulsad , LLA Leclusea , MNF Poulsena , JD Bosa , RS Sternb TN a. How good are clinical severity outcome measures for psoriasis: Quantitative evaluation in a systematic review. **J Invest Dermatol.** 2015;9:161–82.
28. Manresa MJ, Antonio J, Romero M. Educación Médica Continuada Tratamientos tópicos de la psoriasis : actualización Topical treatment of psoriasis : An update. **Med Cutan Ibero Lat Am.** 2005;33(4):147–57.
29. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. **J Am Acad Dermatol.** 2009;60(4):643–59.
30. Al A a, Fatani MI, Shaikh YH, Thaci D, Al A a, Al-eisa AM, et al. Adopted guidelines of care for the topical management of psoriasis from American and German guidelines guidelines. **J Saudi Soc Dermatology Dermatologic Surg.** 2011;15(1):5–13.

31. Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P, Krueger JG. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. **J Am Acad Dermatol.** 1999;40(6 I):893–900.
32. Chen X, Yang M, Cheng Y, Liu GJ, Zhang M. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. **Cochrane database Syst Rev.** 2013;10(10):1–66.
33. Gerber W, Arheilger B, Ha TA, Hermann J, Ockenfels HM. Ultraviolet B 308-nm excimer laser treatment of psoriasis: A new phototherapeutic approach. **Br J Dermatol.** 2003;149(6):1250–8.
34. Leonardi CL, Romiti R, Tebbey PW. Ten Years On. The Impact of Biologics on the Practice of Dermatology. **Dermatol Clin.** 2015;33(1):111–25.
35. Thomas S. Kupper MD, In. Immunologic Targets in Psoriasis. **N Engl J Med.** 2003;349(21):1986–9.
36. C.L., Leonardi,J.L., Powers,Matheson R.T., et al. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. **N Engl J Med.** 2003;349(21):2014–22.

37. Reich K, Zschocke I, Bachelez H, De Jong EMGJ, Gisondi P, Puig L, et al. Efficacy of a fixed combination of calcipotriol/betamethasone dipropionate topical gel in adult patients with mild to moderate psoriasis: Blinded interim analysis of a phase IV, multicenter, randomized, controlled, prospective study. **J Eur Acad Dermatology Venereol.** 2015;29(6):1156–63.
38. Paul C, Puig L, Kragballe K, Luger T, Lambert J, Chimenti S, et al. Transition to ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis and inadequate response to methotrexate: A randomized clinical trial (TRANSIT). **Br J Dermatol.** 2014;170(2):425–34.
39. Papp KA, Kaufmann R, Thaçi D, Hu C, Sutherland D, Rohane P. Efficacy and safety of apremilast in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: Results from a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison study. **J Eur Acad Dermatology Venereol.** 2013;27(3):376–83.
40. Ortiz-Ibáñez K, Alsina MM, Muñoz-Santos C. Tofacitinib y otros inhibidores de las cinasas en el tratamiento de la psoriasis. **Actas Dermosifiliogr.** 2013;104(4):304–10.
41. Eugene M. Farber MLN. The Natural History of Psoriasis in 5600 patients. **Dermatology.** 1974;1(148):1–18.
42. Tan JKL. Challenges and Solutions in Selecting Systemic Antipsoriatic Agents. **J Cutan Med Surg.** 2007;11(2 Suppl):S48–53.

43. Kumar B, Kumar R, Kaur I. Coal tar therapy in palmoplantar psoriasis: old wine in an old bottle? **Int J Dermatol**. 1997;36(4):309–12.
44. Tham SN, Lun KC, Cheong WK. A comparative study of calcipotriol ointment and tar in chronic plaque psoriasis. **Br J Dermatol**. 1994;131(5):673–7.
45. Kaur I, Saraswat A, Kumar B. Comparison of calcipotriol and coal tar in conjunction with sun exposure in chronic plaque psoriasis: a pilot study. **J Dermatol**. 2001;28(8):448–50.
46. Sharma V, Kaur I, Kumar B. Clinical trial Calcipotriol versus coal tar : a prospective randomized study in. **Int Soc Dermatology**. 2003;42:834–8.
47. Tian Hao Zhu . Mio Nakamura . Benjamin Farahnik . Michael Abrouk . Rasnik K. Singh . Kristina M. Lee . Sarah Hulse . John Koo . Tina Bhutani . Wilson Liao. The Patient's Guide to Psoriasis Treatment. Part 4: Goeckerman Therapy. **Dermatol Ther (Heidelb)**. 2016;(6):333–9.
48. Leon A, Nguyen A, Letsinger J, Koo J. An attempt to formulate an evidence-based strategy in the management of moderate-to-severe psoriasis: a review of the efficacy and safety of biologics and prebiologic options. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(5):617–32.
49. Maughan WZ, Muller SA, Perry HO, Pittelkow MR, O'Brien PC. Incidence of skin cancers in patients with atopic dermatitis treated with coal tar. A 25-year follow-up study. **J Am Acad Dermatol**. 1980;3(6):612–5.

50. Pittelkow MR, Perry HO, Muller SA, Maughan WZ, O'Brien PC. Skin cancer in patients with psoriasis treated with coal tar. A 25-year follow-up study. *Arch Dermatol.* 1981;117(8):465–8.
51. Stern RS, Zierler S, John A. Skin carcinoma in patients with psoriasis treated with topical tar and artificial ultraviolet radiation. **Lancet.** 1980;732–5.
52. M Goodfield SK& JBJ. Double-blind , randomised , multicentre , parallel group study comparing a 1 % coal tar preparation (Exorex) with a 5 % coal tar preparation (Alphosyl) in chronic plaque psoriasis. **J Dermatolog Treat.** 2004;15:14–22.
53. Vikas Sharma, MD , Inderjeet Kaur, MD, MNAMS , and Bhushan Kumar, MD M, From. Calcipotriol versus coal tar: a prospective randomized study in stable plaque psoriasis **Clinical trial. Int J Dermatol.** 2003;42:834–8.
54. Tzaneva S, Hönigsmann H, Tanew A. Observer-blind, randomized, inpatient comparison of a novel 1% coal tar preparation (Exorex) and calcipotriol cream in the treatment of plaque type psoriasis. **Br J Dermatol.** 2003;149:350–3.
55. Ellis CC, Wooldridge WE, Weiss R, Weiss RS. The treatment of psoriasis with liquor carbonis detergens a modification of the Goeckerman treatment. **J Invest Dermatol.** 1948;10:455–9.
56. Paghdal K V., Schwartz RA. Topical tar: Back to the future. **J Am Acad Dermatol .** 2009;61(2):294–302.

57. Ashcroft DM, Li A, Po W, Williams HC, Griffiths CEM. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. **Br Med J**. 2000;320:963–7.
58. Peter W., MD P. Tar. **Clin Dermatol**. 1997;15(5):739–44.
- 59 Alora-Palli MB, Perkins AC, Cott A Van, Kimball AB. Efficacy and Tolerability of a Cosmetically Acceptable Coal Tar Solution in the Treatment of Moderate Plaque Psoriasis A Controlled Comparison with Calcipotriene (Calcipotriol) Cream. **Am J Clin Dermatol**. 2010;11(4):275–83.
60. Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, Tucker R, Smith CH. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: Systematic review and network meta-analyses. **Br J Dermatol**. 2013;168(5):954–67.
61. H. Irving Katz, MD; Ngo T. Hien, MD; Steven E. Prawer, MD; Jack C. Scott, MD; Elaine M. Grivna L. Betamethasone Dipropionate in Optimized Vehicle. **Arch Dermatol**. 1987;123:1308–11.
62. Reyes-pérez MCH, Medeiros-domingo DM. Uso de tacrolimus en padiatría. **Bol Med Hosp Infant Mex**. 2006;63:276–85.
63. Carroll CL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. **Arch Dermatol**. 2005;141(1):43–6.
64. Lebwohl M, Ting PT, Koo JYM. Psoriasis treatment: traditional therapy. **Ann Rheum Dis** . 2005;64(Suppl 2):ii83-6.

65. Kragballe K, Hoffmann V, Ortonne JP, Tan J, Nordin P, Segaert S. Efficacy and safety of calcipotriol plus betamethasone dipropionate scalp formulation compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: A randomized controlled trial. **Br J Dermatol.** 2009;161(1):159–66.
66. Griffiths CEM, Finlay AY, Fleming CJ, Barker JNWN, Mizzi F, Arsonnaud S. A randomized, investigator-masked clinical evaluation of the efficacy and safety of clobetasol propionate 0.05% shampoo and tar blend 1% shampoo in the treatment of moderate to severe scalp psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2006;17(2):90–5.
67. Langley RGB, Gupta A, Papp K, Wexler D, Østerdal ML, Ćurčić D. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with tacalcitol ointment and the gel vehicle alone in patients with psoriasis vulgaris: A randomized, controlled clinical trial. *Dermatology.* 2011;222(2):148–56.
68. Cassano N, Miracapillo A, Coviello C, Loconsole F, Bellino M, Vena GA. Treatment of psoriasis vulgaris with the two-compound product calcipotriol/betamethasone dipropionate followed by different formulations of calcipotriol. **Clin Drug Investig.** 2006;26(4):227–33.

69. Kragballe K, Austad J, Barnes L, Bibby A, De La Brassinne M, Cambazard F, et al. Efficacy results of a 52-week, randomised, double-blind, safety study of a calcipotriol/betamethasone dipropionate two-compound product (Daivobet®/Dovobet®/Taclonex®) in the treatment of psoriasis vulgaris. **Pharmacol Treat Dermatology**. 2006;213(4):319–26.
70. Steven R. Feldman, MD P, Practice. Disease Burden and Treatment Adherence in Psoriasis Patients. **Ther Clin CUTIS**. 2013;92:258–63.
71. Thawornchaisit P, Harncharoen K. A comparative study of tar and betamethasone valerate in chronic plaque psoriasis: A study in Thailand. **J Med Assoc Thai**. 2007;90(10):1997–2002.
72. Norsgaard H, Kurdykowski S, Descargues P, Gonzalez T, Marstrand T, et al. Calcipotriol counteracts betamethasone-induced decrease in extracellular matrix components related to skin atrophy. **Arch Dermatological Res Springer**. 2014;306(8):719–29.
73. Chanussot C, Arenas R. Psoriasis. Estudio descriptivo y comorbilidades en 114 pacientes. **Dermatologia Cosmet Medica y Quir**. 2015;13(1):20–3.
74. Jurado F, Cruz S, Cordero GP, Sánchez MM, Acar MR, Luisa M, et al. Psoriasis y síndrome metabólico. **Rev Cent Dermatol Pascua**. 2013;22(2):50–5.
75. Moreno-Giménez JC, Jiménez-Puya R, Galán-Gutiérrez M. Comorbilidades en psoriasis. **Actas Dermosifiliogr**. 2010;101(1):55–61.

76. Eleanor Samarasekera, Laura Sawyer JP, Smith CH. Assessment and management of psoriasis: summary of NICE guidance. **Br J Dermatol.** 2012;345:1–6.
77. Sawyer L, Samarasekera EJ, Wonderling D, Smith CH. Topical therapies for the treatment of localized plaque psoriasis in primary care: A cost-effectiveness analysis. **Br J Dermatol.** 2013;168(5):1095–105.