
Espuma en aerosol de calcipotriol con betametasona dipropionato para el tratamiento de la psoriasis en el cuero cabelludo

Marian Anderko, Francisco José Navarro Triviño, Charlotte L Sharples

LEO[®]



Espuma en aerosol de calcipotriol con betametasona dipropionato para el tratamiento de la psoriasis en el cuero cabelludo

Marian Anderko¹, Francisco José Navarro Triviño², Charlotte L Sharples³

¹Dermatologikum, Hamburg 20354, Alemania; ²Dermatología y Venereología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada 18016, España; ³LEO Pharma UK, Hurley, Berks, Reino Unido

Traducción del artículo: Anderko M, Navarro Triviño FJ, Sharples CL. Calcipotriol Plus Betamethasone Dipropionate Aerosol Foam For Scalp Psoriasis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2019 Sep 17;12:699-705. doi: 10.2147/CCID.S221078. eCollection 2019

©2020 Laboratorios LEO Pharma, S.A.

Diseño, realización y coordinación
editorial:



Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN:

Depósito Legal:

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

Espuma en aerosol de calcipotriol con betametasona dipropionato para el tratamiento de la psoriasis en el cuero cabelludo

Resumen: este artículo presenta una experiencia en la práctica clínica de la eficacia de una formulación de calcipotriol (50 µg/g)/betametasona dipropionato (0,5 mg/g) (Cal/BD) en forma de espuma en aerosol en tres casos de psoriasis en el cuero cabelludo, y repasa brevemente la literatura sobre la terapia tópica con Cal/BD en adultos con psoriasis en el cuero cabelludo. Los pacientes presentaban psoriasis de larga evolución en el cuero cabelludo con consecuencias negativas en su vida diaria (p. ej., selección de prendas de vestir, bienestar psicológico, puesto de trabajo). Con los tratamientos previos habían conseguido un alivio inadecuado o solo temporal. La espuma en aerosol de Cal/BD alivió el picor a partir de los primeros días y se asoció a una mejoría visible de las placas escamosas del cuero cabelludo al final del periodo terapéutico recomendado (4 semanas). Es poco frecuente que se realicen ensayos clínicos controlados en pacientes con psoriasis en el cuero cabelludo. Se han realizado varios ensayos en sujetos adultos que padecían psoriasis en el cuero cabelludo con formulaciones de Cal/BD en gel para el cuero cabelludo, que han demostrado una mayor eficacia y mejor tolerancia que los componentes o vehículo individuales por sí solos. La formulación de Cal/BD en aerosol presenta una mejor penetración cutánea y mayor biodisponibilidad local que las formulaciones anteriores: los estudios muestran una eficacia mejorada en pacientes con psoriasis en placas con la espuma en aerosol de Cal/BD en comparación con las formulaciones anteriores. Los casos que se presentan confirman los beneficios de la espuma en aerosol de Cal/BD en adultos que padecen psoriasis en el cuero cabelludo, habiéndose realizado el tratamiento en el contexto de su vida diaria.

Palabras clave: aerosol, betametasona dipropionato, calcipotriol, psoriasis, psoriasis en el cuero cabelludo

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a la piel, las uñas y las articulaciones, además de estar asociada a numerosas comorbilidades¹. La prevalencia conocida de la psoriasis varía mucho de un país a otro, llegando a afectar al 11,4 % de la población¹. En general, se ha calculado que la prevalencia es de aproximadamente el 2 % de la población²⁻⁴. La psoriasis tiene una gran influencia tanto en el estado físico

como psicológico, afectando a la calidad de vida y al bienestar general. Por tanto, tiene repercusiones económicas que se manifiestan en días de baja laboral y costes de atención médica⁵.

Hasta un 80 % de los pacientes con psoriasis sufren psoriasis en el cuero cabelludo en algún momento^{6,7} y, en la mayoría de esos pacientes, la psoriasis del cuero cabelludo afecta negativamente a su calidad de

vida^{7,8}. El picor es el síntoma más significativo y problemático de la psoriasis en general, en opinión tanto de los médicos como de los pacientes⁹. En pacientes con psoriasis en el cuero cabelludo también pueden presentarse dolor, sangrado, sentimiento de vergüenza y consecuencias prácticas frustrantes, como la limitación en la selección de la ropa¹⁰.

Existen numerosas opciones terapéuticas para la psoriasis, como tratamientos tópicos, fototerapia, medicamentos sistémicos convencionales y agentes biológicos. A medida que ha evolucionado el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, ha surgido la opción de una terapia dirigida con agentes biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y los inhibidores de diversas interleuquinas (IL). Sin embargo, estos agentes biológicos son caros¹¹. Los agentes tópicos y la fototerapia siguen formando parte importante del tratamiento para la mayoría de los pacientes¹², y los análogos de la vitamina D (dirigidos al receptor de la vitamina D y a otros receptores alternativos de la piel^{13,14}) y los corticosteroides (dirigidos al receptor de los glucocorticoides) se siguen utilizando como terapia de primera línea^{15,16}. Se han desarrollado combinaciones de estos compuestos para producir una formulación de dosis fija de calcipotriol y betametasona dipropionato (Cal/BD) en un único producto¹⁷. Suelen tolerarse bien y son más efectivas que los componentes individuales⁶.

Los pacientes aceptan peor las formulaciones grasas o viscosas, especialmente en el caso de la psoriasis del cuero cabelludo, lo que puede reducir su uso¹⁸. Además, los tratamientos tópicos convencionales son menos eficaces en el cuero cabelludo que en otras partes del cuerpo⁸. Por eso, se han desarrollado formulaciones de combinación fija de Cal/BD en

gel sin alcohol¹⁷, y, más recientemente, una formulación de espuma en aerosol sin alcohol. Diferentes presentaciones pueden ayudar a satisfacer las preferencias de los pacientes.

En esta formulación de Cal/BD de espuma en aerosol sin alcohol, los ingredientes activos se disuelven en una mezcla de propelentes volátiles (butano y dimetil éter) para formar una solución sobresaturada estable tras la evaporación de los propelentes. Esto conlleva una mejor penetración en la piel y un aumento de la biodisponibilidad¹⁹. En comparación con las presentaciones en pomada y en gel, la formulación en forma de espuma en aerosol muestra una mayor eficacia, mejora la satisfacción de los pacientes y, por tanto, la probabilidad de que estos no abandonen el tratamiento^{20,21}. En un estudio en pacientes con *psoriasis vulgaris*, el tratamiento con Cal/BD en forma de espuma en aerosol (a excepción del cuero cabelludo, que no se trató) mejoró los síntomas clínicos y la calidad de vida en mayor medida que una formulación de Cal/BD en gel durante las 12 semanas que duró el estudio²². En pacientes cuya psoriasis afecta al cuerpo (no al cuero cabelludo), la espuma en aerosol también muestra una eficacia y seguridad adecuadas, mejores propiedades estéticas¹², se aplica de un modo fácil y rápido y es agradable en la piel²³.

Se ha revisado recientemente la eficacia clínica y la seguridad de la formulación de Cal/BD en aerosol en pacientes con psoriasis en el cuerpo (pero sin psoriasis en el cuero cabelludo)²⁴, y los autores concluyen que la formulación de Cal/BD como espuma en aerosol ofrece varias ventajas terapéuticas, incluida el alivio del picor, y es una terapia tópica de primera línea adecuada para tener en cuenta en pacientes con cualquier grado de psoriasis. No obstante, se necesitan más

evidencias para determinar el lugar de las formulaciones tópicas mejoradas de combinaciones fijas de Cal/BD como tratamiento de la psoriasis del cuero cabelludo, especialmente en experiencias en el mundo real.

Este artículo presenta evidencias de tres casos de uso en el mundo real de una combinación de dosis fija de Cal/BD formulada como espuma en aerosol para el tratamiento de psoriasis en el cuero cabelludo, así como una breve revisión de la literatura relativa al uso de la terapia tópica con Cal/BD en adultos con psoriasis en el cuero cabelludo (recopilada mediante una búsqueda de ensayos clínicos en PubMed utilizando los términos “psoriasis”, “cuero cabelludo”, “calcipotriol”, “betametasona”). Los pacientes presentaron un consentimiento informado por escrito para publicar la información sobre su caso y las imágenes fotográficas que la acompañan. No ha sido necesaria la aprobación de un comité ético o de una junta revisora institucional para los casos individuales que se muestran en esta serie porque cada caso refleja una descripción retrospectiva de los hallazgos clínicos.

Estudio de caso 1

Este caso describe a una mujer de 29 años con una historia de *psoriasis vulgaris*

moderada a grave, que le afecta especialmente al cuero cabelludo, desde que tenía 14 años. La psoriasis en el cuero cabelludo provocaba vergüenza a la paciente y limitaba su selección de prendas de vestir hasta el punto de evitar la ropa oscura y, en los días de mayor gravedad, ponerse un pañuelo en la cabeza.

En el momento de la presentación, el Área de Psoriasis e Índice de Gravedad (PASI, en inglés) de la paciente era de 11.4. La terapia previa incluyó varios tratamientos queratolíticos con cortisona tópica, así como fototerapia. Su tratamiento más reciente fue con clobetasol-17-propionato para el cuero cabelludo. Durante los 4 años anteriores, se sometió a una estancia anual de 3 semanas de duración en un balneario, donde recibió un tratamiento con psoralen y ultravioleta A (PUVA), que logró una remisión temporal.

Durante el examen, la paciente tenía psoriasis marcada con infiltración, placas adherentes con depósitos de piel en escamas. Además, presentaba *psoriasis capitis* marcada con placas de escamas blancas en el límite del cabello y detrás de las orejas (**Figura 1A**). El tratamiento con metotrexato estaba contraindicado porque la paciente estaba planeando ser madre. El 29 de junio

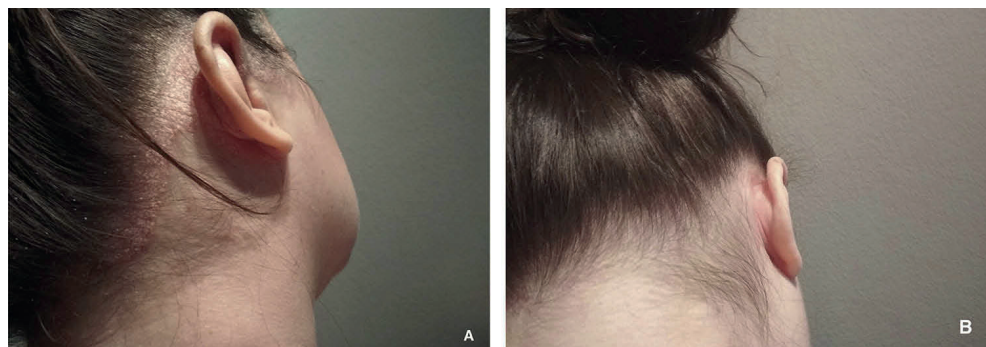


Figura 1 Caso 1: (A) antes y (B) después de un tratamiento de 4 semanas con calcipotriol (50 µg/g)/betametasona dipropionato (0.5 mg/g) formulados como espuma en aerosol.

de 2018 inició el tratamiento con una aplicación diaria durante 4 semanas de Cal/BD en forma de espuma en aerosol. Por comodidad, aplicó la espuma al área afectada del cuero cabelludo por las noches. Al día siguiente se lavaba el pelo como de costumbre.

La paciente informó de una reducción del picor tras 4 días de tratamiento con Cal/BD en forma de aerosol en espuma. Después del periodo recomendado de tratamiento (4 semanas), las áreas escamosas de su cuero cabelludo mejoraron visiblemente (**Figura 1B**) y su PASI (del cuero cabelludo) se redujo a 1.6.

Estudio de caso 2

El segundo caso describe a una mujer de 71 años que había padecido psoriasis pronunciada limitada al cuero cabelludo durante más de 30 años. Aparte de hipertensión e hipertiroidismo, no presentaba otro historial médico destacable.

A lo largo de los años, la paciente había probado varios tratamientos tópicos: los más recientes con BD y ácido salicílico, así como

una aplicación nocturna de polidimetilsiloxano para la queratólisis.

En la consulta inicial, la paciente estaba desanimada argumentando que ya había probado todos los tratamientos posibles y no sabía qué más intentar. Rechazó la terapia sistémica pero se mostró abierta a utilizar un tratamiento tópico. En la exploración mostraba *psoriasis capitis* pronunciada con múltiples infiltraciones extensivas de placas escamosas adherentes en el cuero cabelludo, en la línea del cabello y detrás de las orejas (**Figura 2A**). Informó de picor severo. Su PASI fue 4.8.

El 25 de junio de 2018 la paciente inició una aplicación diaria de Cal/BD en forma de aerosol en espuma durante 4 semanas. Por comodidad, aplicó la espuma en las áreas afectadas por la noche y se lavó el pelo al día siguiente.

La paciente notó una reducción del picor tras 4 días de tratamiento. Después de 4 semanas, las áreas escamosas de su cuero cabelludo habían desaparecido en su mayor parte (**Figura 2B**) y su PASI se había reducido a 0.3. La paciente se mostró muy satisfecha con los resultados del tratamiento.



Figura 2 Caso 2: (A) antes y (B) después de un tratamiento de 4 semanas con calcipotriol (50 µg/g)/betametasona dipropionato (0.5 mg/g) formulados como espuma en aerosol.



Figura 3 Caso 3: (A) antes y (B) después de un tratamiento de 4 semanas con calcipotriol (50 µg/g)/betametasona dipropionato (0.5 mg/g) formulados como espuma en aerosol.

Estudio de caso 3

Este caso describe a un hombre de 33 años con un historial de 10 años de psoriasis. El paciente era fumador y su padre y su tía tenían antecedentes de psoriasis en placas; no había otros antecedentes personales de interés. El paciente había trabajado como recepcionista en un hotel, pero perdió el trabajo a causa de la psoriasis. No recibía ni había recibido previamente ningún tratamiento para la psoriasis y el paciente fue derivado directamente a un dermatólogo.

En el momento de la presentación, la psoriasis en placas era evidente en el tronco, extremidades y, especialmente, en el cuero cabelludo (tenía afectada >50 % de la superficie del cuero cabelludo, incluido el canal externo de la oreja; **Figura 3A**). El PASI del paciente era 15, el 20 % de la superficie corporal (BSA, en inglés) estaba afectada y el valor del Índice

de Calidad de Vida Dermatológico (DLQI, en inglés) era 24. Dada la gravedad de la psoriasis, se evaluó la posibilidad de un tratamiento sistémico para este paciente. Entretanto, el dermatólogo recomendó utilizar una aplicación diaria de espuma en aerosol de Cal/BD durante 4 semanas.

Después de 4 semanas de tratamiento Cal/BD en espuma, se logró una mejoría parcial de la piel en el tronco y las extremidades (PASI 10, BSA 18%, DLQI 14), con una remisión casi completa en el cuero cabelludo (**Figura 3B**). El paciente mostró una excelente satisfacción general con el resultado terapéutico obtenido y la aceptabilidad estética del producto.

Discusión

Los tres casos del mundo real incluidos en este artículo son adultos con psoriasis del

cuero cabelludo, dos de ellos resistentes a tratamientos anteriores. La combinación Cal/BD formulada como espuma en aerosol aplicada una vez al día logró aliviar el picor y, tras 4 semanas, produjo una considerable mejoría de los síntomas y de la gravedad de la psoriasis del cuero cabelludo.

En una revisión reciente de los datos procedentes de varias fuentes, incluidos ensayos controlados aleatorizados, informes de casos y evidencias del mundo real, Pinter *et al.* confirmaron la eficacia, efectividad, seguridad y tolerabilidad favorables de la formulación de Cal/BD como espuma en aerosol en pacientes de psoriasis tratados previamente con corticosteroides tópicos de clase 3 o 4, aquellos insatisfechos con la fototerapia en curso asociada a una terapia tópica y aquellos con psoriasis moderada a grave²⁴.

Sin embargo, dicha revisión no tuvo en cuenta a los pacientes con psoriasis en el cuero cabelludo. De hecho, muchos ensayos clínicos de pacientes con psoriasis excluyen específicamente a los pacientes con psoriasis en el cuero cabelludo y, cuando los incluyen, también suelen tener psoriasis en placas en el cuerpo moderada a grave que requiere una terapia sistémica⁸.

Los ensayos clínicos prospectivos controlados sobre cualquier terapia en pacientes con psoriasis del cuero cabelludo son poco frecuentes. En un análisis de 1.320 estudios clínicos publicados en PubMed o Embase que incluyen las palabras clave “cuero cabelludo”, “psoriasis” y “tratamiento”, solo se identificaron 27 ensayos clínicos dirigidos específicamente a pacientes con psoriasis en el cuero cabelludo⁶. La mayoría de esos estudios se referían a terapias tópicas.

Las terapias de combinación de dosis fijas de Cal/BD para el cuello cabelludo (no la formulación como espuma en aerosol) aplicadas una vez al día han demostrado ser superiores al placebo, a los componentes individuales o a la solución de calcipotriol para el cuello cabelludo en adultos con psoriasis del cuero cabelludo²⁵⁻²⁹. En un estudio doble ciego, aleatorizado, multicentro, de 8 semanas de duración, que incluyó a >1.500 adultos con psoriasis del cuero cabelludo, fueron más los pacientes que lograron un estado de la enfermedad “ausente” o “muy leve” en la semana 8 con la formulación de dos compuestos para el cuero cabelludo (71.2 %) que con BD en el mismo vehículo (64.0 %, $P=0.011$), Cal en el mismo vehículo (36.8 %, $P<0.0001$), o el vehículo solo (22.8 %, $P<0.0001$)²⁵.

En un estudio doble ciego de grupos paralelos, la psoriasis se calificó como limpia o casi limpia en el 69.6 % de los pacientes adultos tratados con la formulación de dos compuestos en contraposición al 59.9 % que recibió BD sola ($P<0.0001$) y al 44.7 % que recibió Cal solo ($P=0.0006$)²⁶. Entre los adultos hispano/latinos y negros/afroamericanos con psoriasis en el cuero cabelludo, incluidos en un estudio doble ciego de grupos paralelos, 8 semanas de tratamiento con la formulación de Cal/BD en dos compuestos para el cuero cabelludo lograron la ausencia o manifestación mínima de la enfermedad en el 71.9 % de los pacientes en contraposición al 40.5 % de los que recibieron solo el vehículo ($P<0.001$)²⁷. En un estudio de grupos paralelos ciego para el investigador realizado en adultos con psoriasis del cuero cabelludo moderadamente grave, tras 8 semanas de tratamiento con la formulación de Cal/BD en dos compuestos para el cuero cabelludo se obtuvieron unos resultados del 68.6 % de los pacientes con ausencia o presencia mínima de la enfermedad en

contraposición al 31.4 % de los que recibieron solo Cal ($P < 0.001$)²⁸. En un estudio en adultos chinos que incluía un producto en Cal/BD en dos compuestos, el 87.5 % de los pacientes que recibieron la combinación lograron controlar la enfermedad después de 4 semanas, en contraposición al 50.8 % de los tratados con la solución de Cal ($P < 0.0001$)²⁹.

Se ha evaluado la combinación fija de Cal/BD formulada como espuma en aerosol en un estudio doble ciego, aleatorizado, multicentro que ha demostrado una mayor eficacia global (éxito del tratamiento) que la espuma en aerosol de Cal o la espuma en aerosol de BD tras 4 semanas de tratamiento en 302 pacientes de psoriasis (el 66 % de los cuales presentaba psoriasis del cuero cabelludo moderada)³⁰. El éxito del tratamiento del cuero cabelludo con la espuma en aerosol de Cal/BD fue significativamente superior al de la espuma en aerosol de Cal en la semana 4 (53.0 % vs. 35.6 %; OR 1.91, 95 % CI 1.09–3.35; $P = 0.021$), pero no al de la espuma en aerosol de BD (47.5 %; OR 1.24, 95 % CI 0.71–2.16; $P = 0.45$)³⁰. La espuma de Cal/BD también se asoció a una reducción significativa de la severidad de las lesiones del cuero cabelludo en lo que respecta al eritema, las escamas y la elevación en la semana 4, observándose sus efectos ya desde la semana 1³¹. La frecuencia de los efectos adversos fue baja y, en su mayor parte, de intensidad leve/moderada en todos los grupos de tratamiento³¹.

Un estudio observacional de pacientes con psoriasis que figuran en el Registro de Intervenciones Biológicas de la Asociación Británica de Dermatólogos (BADBIR, en

inglés) mostró que los pacientes no elegibles para ensayos clínicos con agentes biológicos obtienen un peor resultado clínico con la terapia (menor eficacia y mayor incidencia de eventos adversos graves) que los pacientes elegibles para ensayos clínicos. Por consiguiente, entre los pacientes con psoriasis, las poblaciones de los ensayos clínicos podrían no reflejar la situación en el mundo real³². Así pues, los informes de casos son significativos, ya que presentan la experiencia en el mundo real de la actividad clínica.

En un informe previo sobre la experiencia en el mundo real con Cal/BD formulado como espuma en aerosol, cinco pacientes con psoriasis, que variaba de leve/moderada a moderada/grave (PASI de 4.8 a 12.0), lograron un alivio efectivo de la psoriasis, incluidos los síntomas de picor, y manifestaron satisfacción con el tratamiento²⁴. Los casos que se exponen en este artículo extienden estos hallazgos a los pacientes con psoriasis en el cuero cabelludo, dos de los cuales eran resistentes al tratamiento previo.

Conclusión

Tomando como base los casos expuestos en este artículo, la combinación de Cal/BD formulada como espuma en aerosol resultó una terapia efectiva para la psoriasis del cuero cabelludo en adultos, incluidos aquellos casos resistentes al tratamiento previo. El uso de Cal/BD formulados como espuma en aerosol durante las 4 semanas recomendadas se asoció a una mejoría visible de la psoriasis del cuero cabelludo, y los pacientes manifestaron un alivio importante del picor, así como su satisfacción con el tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. Global Report On Psoriasis. WHO Press: Geneva; 2016:1–48. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Accessed 23 June 2019.
2. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, 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.
3. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, et al. Mechanisms of action of topical corticosteroids in psoriasis. *Int J Endocrinol*. 2012;2012:561018.
4. Polistena B, Calzavara-Pinton P, Altomare G, et al. The impact of biologic therapy in chronic plaque psoriasis from a societal perspective: an analysis based on Italian actual clinical practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2411–6.
5. Schadler ED, Ortel B, Mehlis SL. Biologics for the primary care physician: review and treatment of psoriasis. *Dis Mon*. 2019;65(3):51–90.
6. Wang TS, Tsai TF. Managing scalp psoriasis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(1):17–43.
7. Guenther L. Current management of scalp psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2015;20(3):5–7.
8. Bagel J, Duffin KC, Moore A, et al. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3b study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):667–674.
9. Globe D, Bayliss MS, Harrison DJ. The impact of itch symptoms in psoriasis: results from physician interviews and patient focus groups. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:62.
10. Merola JF, Qureshi A, Husni ME. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. *Dermatol Ther*. 2018;31(3):e12589.
11. Kromer C, Celis D, Sonntag D, et al. Biologicals and small molecules in psoriasis: a systematic review of economic evaluations. *PLoS One*. 2018;13(1):e0189765.
12. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Calcipotriene betamethasone dipropionate aerosol foam in the treatment of plaque psoriasis: a review of the literature. *Ther Deliv*. 2017;8(9):737–46.
13. Slominski AT, Kim TK, Takeda Y, et al. ROR α and ROR γ are expressed in human skin and serve as receptors for endogenously produced noncalcemic 20-hydroxy and 20,23-dihydroxyvitamin D. *Faseb J*. 2014;28(7):2775–89.
14. Slominski AT, Kim TK, Janjetovic Z, et al. Differential and overlapping effects of 20,23(OH) D_3 and 1,25(OH) D_3 on gene expression in human epidermal keratinocytes: identification of ahr as an alternative receptor for 20,23(OH) D_3 . *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):pii: E3072.

15. Cohen SN, Baron SE, Archer CB. British association of dermatologists and royal college of general practitioners. Guidance on the diagnosis and clinical management of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(1):13–8.
16. Mason A, Mason J, Cork M, et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis: an abridged cochrane systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(5):799–807.
17. Gooderham M, Debarre JM, Keddy-Grant J, et al. Safety and efficacy of calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel in the treatment of scalp psoriasis in adolescents 12–17 years of age. *Br J Dermatol*. 2014;171(6):1470–7.
18. Svendsen MT, Andersen F, Hansen J, et al. Medical adherence to topical corticosteroid preparations prescribed for psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2017;28 (1):32–9.
19. Lind M, Nielsen KT, Schemke LH, et al. Supersaturation of calcipotriene and betamethasone dipropionate in a novel aerosol foam formulation for topical treatment of psoriasis provides enhanced bioavailability of the active ingredients. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6(3):413–25.
20. Paul C, Bang B, Lebowitz M. Fixed combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam in the treatment of psoriasis vulgaris: rationale for development and clinical profile. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(1):115–21.
21. Girolomoni G, Calzavara Pinton P, Cristaudo A, et al. Back to the future: a new topical approach for mild-to-moderate psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018;153(3):375–82.
22. Griffiths CE, Stein Gold L, Cambazard F, et al. Greater improvement in quality of life outcomes in patients using fixed-combination calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam versus gel: results from the PSO-ABLE study. *Eur J Dermatol*. 2018;28(3):356–63.
23. Vender R, Gooderham MJ, Guenther LC, et al. Psoriasis patients' preference for an aerosol foam topical formulation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(11):e400–1.
24. Pinter A, Thormann H, Angeletti F, et al. Calcipotriol/betamethasone dipropionate aerosol foam for the treatment of psoriasis vulgaris: case series and review of the literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2018;11:451–9.
25. Jemec GB, Ganslandt C, Ortonne JP, et al. A new scalp formulation of calcipotriene plus betamethasone compared with its active ingredients and the vehicle in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(3):455–63.
26. van de Kerkhof PCM, Hoffmann V, Anstey A, et al. A new scalp formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate compared with each of its active ingredients in the same vehicle for the treatment of scalp psoriasis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Br J Dermatol*. 2009;160(1):170–6.
27. Tying S, Mendoza N, Appell M, et al. A calcipotriene/betamethasone dipropionate two-compound scalp formulation in the treatment of scalp psoriasis in Hispanic/Latino and Black/African American patients: results of the randomized, 8-week, double-blind phase of a clinical trial. *Int J Dermatol*. 2010;49(11):1328–33.
28. Kragballe K, Hoffmann V, Ortonne JP, et al. 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.

29. Ma L, Yang Q, Yang H, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate gel compared with calcipotriol scalp solution in the treatment of scalp psoriasis: a randomized, controlled trial investigating efficacy and safety in a Chinese population. *Int J Dermatol*. 2016;55(1):106–13.
30. Lebwohl M, Tying S, Bukhalo M, et al. Fixed combination aerosol foam calcipotriene 0.005% (Cal) plus betamethasone dipropionate 0.064% (BD) is more efficacious than Cal or BD aerosol foam alone for psoriasis vulgaris: a randomized, double-blind, multicenter, three-arm, phase 2 study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(2):34–41.
31. Patel DS, Veverka KA, Nyeland ME, et al. Improvements In Efficacy And Lesion Quality In Scalp Plaque Psoriasis With Fixed Combination Calcipotriene And Betamethasone Dipropionate (cal/bd) Foam Treatment [abstract/poster No. 9803]. American Academy of Dermatology Annual Meeting: Washington, DC, USA; 2019. 1–5 March 2019.
32. Mason KJ, Barker JNWN, Smith CH, et al. Comparison of drug discontinuation, effectiveness, and safety between clinical trial eligible and ineligible patients in BADBIR. *JAMA Dermatol*. 2018;154(5):581–8.

Abreviaturas

BADBIR: Registro de Intervenciones Biológicas de la Asociación Británica de Dermatólogos; Cal/BD: calcipotriol/betametasona dipropionato; IL: interleuquina; PASI: Área de Psoriasis e Índice de Gravedad; PUVA: psoralen y ultravioleta A; TNF: factor de necrosis tumoral.

Agradecimientos

Se ha contado con el apoyo a la redacción médica, bajo la dirección de los autores, de David P Figgitt PhD, ISMPP CMPP™, Content Ed Net (Alemania), con la financiación de LEO Pharma GmbH, Frankfurt, Alemania. La financiación para los casos que se describen en este artículo corrió a cargo de LEO Pharma GmbH, Frankfurt, Alemania.

Información

El Dr. Anderko ha recibido financiación de LEO Pharma GmbH. El Dr. Sharples es un empleado de LEO Pharma GmbH. El Dr. Navarro manifiesta que no existen conflictos de intereses en esta obra.

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Enstilar 50 microgramos/g + 0,5 mg/g espuma cutánea. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Un gramo de espuma cutánea contiene 50 microgramos de calcipotriol (como monohidrato) y 0,5 mg de betametasona (como dipropionato). Excipiente(s) con efecto conocido: Butilhidroxitolueno (E321) 50 microgramos/g de espuma cutánea. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *Lista de excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA:** Espuma cutánea. Tras pulverizar, se forma una espuma blanca o blanquecina. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento tópico de la psoriasis vulgaris en adultos. **Posología y forma de administración: Posología:** Enstilar espuma debe aplicarse sobre el área afectada una vez al día. El periodo de tratamiento recomendado es de 4 semanas. La dosis máxima diaria del medicamento no debe exceder los 15 g, es decir, un envase de 60 g debe durar al menos 4 días. 15 g equivalen a la cantidad administrada desde el envase cuando el pulsador se presiona totalmente durante, aproximadamente, 1 minuto. Una aplicación de 2 segundos libera, aproximadamente, 0,5 g. Como guía, 0,5 g de espuma deben cubrir un área de piel que corresponde, aproximadamente, a la superficie de la mano de un adulto. Si además de Enstilar se emplean otros medicamentos tópicos que contienen calcipotriol, la dosis total de todos los productos conteniendo calcipotriol no debe exceder de 15 g al día. El área total de superficie corporal tratada no debe ser superior a un 30 %. **Poblaciones especiales: Insuficiencia renal y hepática:** No se ha evaluado la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal grave o trastornos hepáticos graves. **Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños ni en adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles en adolescentes de 12 a 17 años de edad están descritos en la sección *Reacciones adversas*, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. **Forma de administración:** Para uso cutáneo. El envase debe agitarse durante unos segundos antes de usar. Enstilar debe aplicarse mediante pulverización manteniendo el envase a una distancia de al menos 3 cm de la piel. La espuma puede pulverizarse manteniendo el envase en cualquier posición, excepto horizontalmente. Enstilar debe pulverizarse directamente sobre cada área de piel afectada y masajearse suavemente. Si se usa en el cuero cabelludo, Enstilar debe pulverizarse en la palma de la mano y luego aplicarse en las áreas afectadas del cuero cabelludo con la punta del dedo. En el prospecto se incluyen instrucciones para lavar el cabello. Las manos deben lavarse después de usar el medicamento (a menos que Enstilar se utilice para tratar las manos) para evitar el contacto accidental con otras partes del cuerpo. Debe evitarse la aplicación bajo vendaje oclusivo, puesto que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides. No se recomienda ducharse o bañarse inmediatamente después de la aplicación del medicamento. Deje que la espuma permanezca en el cuero cabelludo y/o la piel durante la noche o durante el día. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Lista de excipientes*. Enstilar está contraindicado en psoriasis eritrodermática y pustular. Debido al contenido en calcipotriol, este medicamento está contraindicado en pacientes con alteraciones conocidas del metabolismo del calcio (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Debido al contenido en corticosteroide, Enstilar está contraindicado en las siguientes situaciones si se producen en el área de tratamiento: 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, ictericia, acné vulgaris, acné rosácea, rosácea, úlceras y heridas (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). **Advertencias y precauciones especiales de empleo: Efectos sobre el sistema endocrino:** Las reacciones adversas debidas al tratamiento sistémico con corticosteroides, tales como la supresión corticosuprarrenal o la alteración en el control de la glucemia en la diabetes mellitus, pueden producirse también durante el tratamiento con corticosteroides por vía tópica, debido a su absorción sistémica. Debe evitarse la aplicación bajo vendaje oclusivo, puesto que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides. Debe evitarse la aplicación en zonas extensas de piel dañada, en membranas mucosas o en pliegues cutáneos, puesto que esto incrementa la absorción sistémica de los corticosteroides (ver sección *Reacciones adversas*). **Alteraciones visuales:** Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras, como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. **Efectos sobre el metabolismo del calcio:** Debido al contenido de calcipotriol en Enstilar, puede producirse hipercalcemia. Los niveles séricos de calcio se normalizan cuando se intermite el tratamiento. El riesgo de hipercalcemia es mínimo cuando no se excede la dosis máxima diaria de Enstilar (15 g) (ver sección *Posología y forma de administración*). **Reacciones adversas locales:** Dado que este medicamento contiene un esteroide potente del grupo III, debe evitarse el tratamiento concomitante con otros esteroides aplicados en la misma área de tratamiento. La piel de la cara y de los genitales es muy sensible a los corticosteroides. El medicamento no debe emplearse en estas áreas. Debe instruirse al paciente para un correcto uso del medicamento con el fin de evitar la aplicación y contacto accidental con la cara, boca y ojos. Deben lavarse las manos después de cada aplicación con el fin de evitar el contacto accidental con estas áreas. **Infecciones concomitantes de la piel:** Cuando las lesiones se infectan secundariamente, estas deben tratarse con antimicrobianos. Sin embargo, si la infección empeorase, el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse (ver sección *Contraindicaciones*). **Interrupción del tratamiento:** Cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir riesgo de efectos rebote cuando se intermite el tratamiento. Por tanto, debe continuarse la supervisión médica durante el periodo postratamiento. **Empleo a largo plazo:** El empleo de corticosteroides a largo plazo puede incrementar el riesgo de reacciones adversas locales y sistémicas. El tratamiento debe interrumpirse en caso de reacciones adversas relacionadas con el empleo a largo plazo del corticosteroide (ver sección *Reacciones adversas*). **Situación no evaluada:** No hay experiencia con el empleo de este medicamento en psoriasis guttata. **Exposición UV:** Durante el tratamiento con Enstilar, se recomienda que los médicos aconsejen a los pacientes que limiten o eviten la exposición excesiva a la luz natural o artificial. Únicamente debe emplearse calcipotriol tópico con radiación UV si el médico y el paciente consideran que los beneficios potenciales superan a los posibles riesgos. **Reacciones adversas a excipientes:** Enstilar puede producir reacciones locales en la piel (como dermatitis de contacto) o irritación de los ojos y membranas mucosas porque contiene butilhidroxitolueno (E321) como excipiente. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios de interacción con Enstilar. **Fertilidad, embarazo y lactancia: Embarazo:** No existen datos suficientes sobre la utilización de este medicamento en mujeres embarazadas. Cuando se administra por vía oral en animales, los estudios con calcipotriol no han mostrado efectos teratogénicos, aunque han mostrado toxicidad para la reproducción. Los estudios con glucocorticoides realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, aunque varios estudios epidemiológicos (menos de 300 resultados de embarazos) no han revelado anomalías congénitas entre los recién nacidos de madres tratadas con corticosteroides durante el embarazo. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por tanto, durante el embarazo, únicamente debe emplearse Enstilar cuando el beneficio potencial justifique los posibles riesgos. **Lactancia:** Betametasona se excreta en la leche materna, pero el riesgo de un efecto adverso en el lactante parece improbable con dosis terapéuticas. No se dispone de información relativa a la excreción de calcipotriol en la leche materna. Se debe tener precaución al prescribir Enstilar a mujeres en periodo de lactancia. Debe instruirse a la paciente para que no se aplique el medicamento en los pechos durante el periodo de lactancia. **Fertilidad:** Los estudios realizados en ratas con dosis orales de calcipotriol o betametasona dipropionato no han mostrado alteraciones en la fertilidad de los machos y las hembras. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **Reacciones adversas:** La estimación de la frecuencia de las reacciones adversas se basa en el análisis conjunto de los datos obtenidos de ensayos clínicos. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento son reacciones en el lugar de aplicación. Las reacciones adversas se enumeran según la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA, enumerándose las reacciones adversas individuales empujando por las más frecuentemente notificadas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad. Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/100$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$), Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Infecciones e infestaciones:** Poco frecuentes: Foliculitis. **Trastornos del sistema inmunológico:** Poco frecuentes: Hipersensibilidad. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Poco frecuentes: Hipercalcemia*. **Trastornos oculares:** Frecuencia no conocida: Visión borrosa**. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Poco frecuentes: Hipopigmentación de la piel. Frecuencia no conocida: Cambios del color del pelo***. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Poco frecuentes: Efecto rebote, prurito en el lugar de aplicación, irritación en el lugar de aplicación. * Se ha observado hipercalcemia leve. ** Ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*. *** Se ha notificado para productos que contienen calcipotriol y betametasona en combinación, un cambio transitorio del color del pelo en el lugar de aplicación del cuero cabelludo, a un color amarillento en el pelo blanco o gris. **Población pediátrica:** No se han observado diferencias clínicamente relevantes entre los perfiles de seguridad de las poblaciones de adultos y adolescentes. Un total de 106 sujetos adolescentes fueron tratados en un ensayo clínico abierto. Las reacciones adversas siguientes se consideran relacionadas con los grupos farmacológicos de calcipotriol y betametasona, respectivamente: **Calcipotriol:** Las reacciones adversas incluyen reacciones en el lugar de aplicación, prurito, irritación cutánea, sensación de quemazón y picor, sequedad cutánea, eritema, rash, dermatitis, empeoramiento de la psoriasis, reacciones de fotosensibilidad e hipersensibilidad, incluyendo casos muy raros de angioedema y de edema facial. En muy raras ocasiones pueden aparecer efectos sistémicos tras el uso tópico causando hipercalcemia o hiperalcemia (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). **Betametasona (como dipropionato):** Pueden producirse reacciones locales tras administración tópica, especialmente durante tratamientos prolongados, incluyendo atrofia cutánea, telangiectasia, estrías, foliculitis, hipertricosis, dermatitis perioral, dermatitis alérgica de contacto, despigmentación y coloides miliares. Cuando se trata la psoriasis con corticosteroides tópicos, puede existir riesgo de psoriasis pustular generalizada. Las reacciones sistémicas debidas a la administración tópica de corticosteroides son raras en adultos, sin embargo, pueden ser graves. Puede producirse supresión corticosuprarrenal, cataratas, infecciones, alteración en el control de la glucemia en la diabetes mellitus e incremento de la presión intraocular, especialmente tras un tratamiento a largo plazo. Las reacciones sistémicas se producen con mayor frecuencia cuando se aplica bajo oclusión (plástico, pliegues cutáneos), cuando se aplica en zonas extensas y durante tratamientos a largo plazo (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificar.mec.es. **Sobredosis:** El empleo de dosis superiores a la recomendada puede ocasionar una elevación del calcio sérico, que se normaliza al interrumpir el tratamiento. Los síntomas de la hipercalcemia incluyen poliuria, constipación, debilidad muscular, confusión y coma. El empleo prolongado y excesivo de corticosteroides tópicos puede dar lugar a una supresión corticosuprarrenal, que habitualmente es reversible. El tratamiento sintomático puede estar indicado. En caso de toxicidad crónica, el tratamiento con corticosteroides debe interrumpirse gradualmente. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Parafina líquida, polioxipropilén estearil éter, todo- α -tocopherol, vaselina blanca, butilhidroxitolueno (E321), butano, dimetiléter. **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 2 años. Tras la primera apertura: 6 meses. **Precauciones especiales de conservación:** No conservar a temperatura superior a 30 °C. Precaución: Aerosol extremadamente inflamable. Envase a presión: Puede explotar si se calienta. Proteger de la luz solar. No exponer a temperaturas superiores a 50 °C. No perforar ni quemar, incluso si está vacío. No pulverizar sobre una llama directa u otra fuente de ignición. Mantener alejado de chispas, llamas directas y otras fuentes de ignición. No fumar. **Naturaleza y contenido del envase:** Envase de aluminio con una capa interna de poliamida-imida, equipado con un pulsador y una válvula continua. El envase contiene 60 g de espuma, sin considerar la cantidad correspondiente a los propelentes. Tamaños de envase: 60 g y 2 x 60 g. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** LEO Pharma A/S, Industriparken 55, DK-2750 Ballerup, Dinamarca. **NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 80896. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Junio 2016. **PRESENTACIÓN Y PVP (IVA):** Envase de 60 g: 53,97 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Financiado por S.N.S. con aportación reducida. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 12/2019. Consulte la ficha técnica completa antes de prescribir. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.

Enstilar® es la **nueva generación de tratamiento tópico** para la psoriasis en placas en adultos, en una **innovadora espuma cutánea** de combinación fija*

Enstilar®

calcipotriol/betametasona dipropionato

**innovación altamente
eficaz contra la psoriasis¹⁻³**



Eficacia superior

Enstilar® es más eficaz que clobetasol crema⁴ y Daivobet® pomada.¹



Rapidez de acción

Resultados visibles desde la primera semana.²



Satisfacción del paciente

Mayor satisfacción con Enstilar® comparado con clobetasol crema.⁴



Galénica innovadora

Preferido por el 83,7% los pacientes frente a otros tratamientos previos.³



Manteniendo sus ventajas



Fácil posología: 1 vez al día

Diseñado para favorecer la comodidad de uso.²



Adecuado para cuerpo y cuero cabelludo

Un único producto para la psoriasis en placas.



S.N.S. aportación reducida



*calcipotriol/betametasona dipropionato

Laboratorios LEO Pharma, S.A. 2020 ©. Todos los derechos reservados. Todas las marcas registradas de LEO que se mencionan pertenecen al grupo LEO.

Referencias:

1. Stein L, et al. Aerosol foam formulation of fixed combination Calcipotriene plus betamethasone dipropionate is highly efficacious in patients with psoriasis vulgaris: pooled data from three randomized controlled studies. J Drugs Dermatol. 2016;15(8):611-617. 2. Leonardi C, et al. Efficacy and safety of calcipotriene plus betamethasone dipropionate aerosol foam in patients with psoriasis vulgaris: a randomized phase III study (PSO-FAST). J Drugs Dermatol. 2015;14:1468-77. 3. Paul C, et al. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam provides superior efficacy versus gel in patients with psoriasis vulgaris: randomized, controlled PSO-ABLE study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31 (1): 119-26. 4. Yélamos O, et al. Noninvasive clinical and microscopic evaluation of the response to treatment with clobetasol cream versus calcipotriol/betamethasone dipropionate foam in mild to moderate plaque psoriasis: an investigator-initiated, phase IV, unicentric, open, randomized clinical trial. Poster presented at: 28th EADV Congress; 2019 Oct 9-13; Madrid, Spain