

CLOBETASOL PROPIONATO EN EL TRATAMIENTO DE LA PSORIASIS EN PLACAS

Clobetasol Propionate in the Treatment of Plaque Psoriasis

Beatriz FELIZ GARCÍA

Correo electrónico: beatrizfeliz@usal.es

Dr. Felice MUSICCO

Dirigente Farmacéutico - Instituto Fisioterapéutico hospitalario IFO, Roma. Tel +39 06 5266.2989-2047.

Correo electrónico: felice.musicco@ifo.gov.it

Dra. Raquel ÁLVAREZ LOZANO

Departamento Química Farmacéutica. Área de Química Orgánica. Facultad de Farmacia. Universidad de Salamanca.

Correo electrónico: raquelalvarez@usal.es

RESUMEN: La psoriasis es una enfermedad crónica común, enfermedad con un deterioro significativo en la calidad de vida. Como no existe una cura, a menudo requiere llevar un control de la misma durante toda la vida con el fin de minimizar el desarrollo de lesiones de la piel y aliviar los síntomas.

La psoriasis vulgar, también denominada leve/moderada, es un tipo de psoriasis que se caracteriza por manifestarse de forma localizada con una implicación de la superficie de la piel <10%. Para este tipo de psoriasis, estudios clínicos han demostrado un aumento de la eficacia basado en un tratamiento en combinación de corticosteroides tópicos clase I (dipropionato de betametasona) 0,05% con ácido salicílico 2-3%, únicos presentes en el mercado.

El objetivo de este estudio fue la preparación de una fórmula magistral que combine clobetasol al 0,015% incorporado en vaselina salicilica al 6% (para la zona no pilosa) y aceite de almendra dulce con ácido salicílico al 6% (para la zona pilosa), debido a la ausencia de un preparado que asegure las concentraciones prescritas, así como comprobar la eficacia de este preparado en una muestra de pacientes con psoriasis leve/moderada que acuden al hospital a través de los índices PASI e IGA.

Palabras clave: psoriasis; clobetasol propionato; corticosteroides tópicos; agentes queratolíticos; emolientes.

ABSTRACT: Psoriasis is a common chronic disease with significant impairment in quality of life. As there is no cure, it often requires lifelong disease control to minimize the development of skin lesions and to relieve symptoms.

Psoriasis vulgaris, also called mild / moderate, is a type of psoriasis characterized by manifest localized involvement of a skin surface <10%. For this type of psoriasis, clinical studies have shown increased efficiency based on a combination treatment of topical corticosteroids class I (betamethasone dipropionate) 0.05% with salicylic acid 2-3%, unique in the market.

The aim of this study was the preparation of a master formula that combines clobetasol 0.015% incorporated into salicylic vaseline 6% (for non-hirsute area) and sweet *al.mond* oil with salicylic acid 6% (for the hirsute area) due to the absence of a preparation to ensure the prescribed concentrations and test the effectiveness of this preparation in a sample of patients with mild / moderate psoriasis who come to the hospital through PASI and IGA indexes.

Key words: psoriasis; clobetasol propionate; topical corticosteroids; keratolytic agents; emollients.

1. INTRODUCCIÓN

La psoriasis es una enfermedad cutánea crónica, que cursa a brotes y tiene hallazgos clínicos variables (placa eitematosa, escamas blanquecinas, signo de Auspitz y fenómeno de Koebner). No es contagiosa y se debe a un conjunto de causas: genéticas, inmunológicas y ambientales.

El tratamiento a largo plazo es la opción deseada. Sin embargo, la variabilidad clínica y evolutiva de esta enfermedad obliga a establecer pautas específicas para cada paciente.

Afecta principalmente a los codos, rodillas, el cuero cabelludo y las regiones lumbares e interglúteas y se puede asociar a la artritis, depresión, síndrome metabólico (obesidad, diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia), enfermedades del corazón y de las arterias (Van de Kerkhof, 2006).

1.1. *Epidemiología*

La Psoriasis Vulgar (PV) es una enfermedad frecuente con una prevalencia estimada entre el 1% y el 3% de la población mundial. En Italia se calcula que sufre de esta enfermedad alrededor de 2.000.000 personas¹.

En 80% de los casos, la psoriasis se manifiesta de forma localizada, definida también como leve / moderada (implicación de la superficie de la piel <10%). Las lesiones se desarrollan de forma lenta, iniciándose como pápulas asintomáticas con marcada formación de escamas y tendencia a agruparse para formar placas.

1.2. *Tratamiento*

El tratamiento de la PV, en la mayoría de los casos, se basta de la terapia tópica. Actualmente tres categorías de medicamentos son las habituales para el tratamiento local de la psoriasis:

- Corticosteroides.
- Derivados de la vitamina D (calcitriol, calcipotriol, tacalcitol).
- Tazaroteno.

Corticosteroides tópicos han sido un estándar de cuidado en el tratamiento de la psoriasis desde 1950 (Van de Kerkhof, 2003). La mayoría de los pacientes pueden mantener la remisión de los signos y síntomas intermitentes durante algún tiempo con la terapia de mantenimiento que implican los esteroides tópicos (Katz *et al.*, 1987). Clobetasol propionato es el glucocorticoide más común utilizado en la terapia tópica de la psoriasis en EE. UU. Reduce la inflamación, picazón y enrojecimiento, no es una cura, pero ayuda a aliviar los síntomas

El tratamiento de la PV localizada se basa principalmente en el uso de corticosteroides Clase I o extra fuertes (dipropionato de betametasona, propionato

1. El TFG ha sido realizado durante mi período de prácticas tuteladas en la Farmacia San Gallicano/IFO de Roma.

de clobetasol) al 0,05%. Con el fin de evitar los principales efectos secundarios a nivel sistémico (supresión del eje hipotálamo-suprarrenal, hipertensión, osteoporosis, síndrome de Cushing, cataratas, glaucoma, diabetes) y a nivel local donde el efecto adverso más relevante es la atrofia de la piel (West *et al.*, 2008), las directrices recomiendan aplicar un corticosteroide de clase I, una vez al día, que no exceda un total de 50 gramos por semana en su aplicación y cambiarlo por un corticosteroide de potencia más baja o cambiarlo por otra categoría de fármacos tópicos en un período de tiempo máximo de cuatro semanas.

Los estudios clínicos realizados en el pasado han demostrado un aumento de la eficacia terapéutica de algunos corticosteroides tópicos clase I (dipropionato de betametasona) o II (furoato de mometasona) en combinación con ácido salicílico. El ácido salicílico es el más comúnmente estudiado y usado de los compuestos queratolíticos conocidos actualmente. En concentraciones de 5% o superior ejerce un potente, rápido y profundo efecto queratolítico en el estrato córneo que conduce a la descalcificación. Como mecanismo de acción el ácido salicílico disminuye la cohesión intercelular entre corneocitos disolviendo el cemento de material intercelular y la reducción del pH del estrato córneo, incrementando la hidratación y el ablandamiento (Akamine *et al.*, 2013). Los salicilatos sólidos también reducen el prurito (Dawn, 2006). Se ha demostrado en los estudios con ácido salicílico asociado a otros glucocorticoides que a las concentraciones que fue aplicado (6%) no produjo toxicidad sistémica (Menter *et al.*, 2009).

Se han realizado formulaciones en forma de ungüento o solución en la que se ha incorporado el ácido salicílico en concentraciones que varían entre 2 y 6% (Koo *et al.*, 1998). La mayor actividad terapéutica de las formulaciones en combinación respecto a aquellas que presentan solo el corticosteroide como principio activo dependen de las propiedades del ácido salicílico, el cual también aumenta la penetración del corticosteroide (Elie *et al.*, 1983).

Actualmente los únicos productos en combinación presentes en el mercado son compuestos de dipropionato de betametasona 0,05%, en solución, con el ácido salicílico al 2% y en ungüento con ácido salicílico, al 3% indicados para las zonas pilosas y para las no pilosas respectivamente.

Adicionalmente, durante mis prácticas hemos observado que la prescripción de clobetasol propionato ungüento al 0,05% (1 tubo de 30 gramos: confección de venta) mezclada con 70 gramos de vaselina salicilica al 6% (obteniendo una concentración de clobetasol al 0,015%) determina una significativa mejora de las lesiones producidas por la psoriasis.

2. OBJETIVO

Teniendo en cuenta los beneficios observados en la aplicación conjunta de clobetasol y ácido salicílico y la ausencia de un preparado que asegure las concentraciones prescritas, los objetivos de este trabajo son:

1. El diseño y preparación de una fórmula magistral que combine clobetasol al 0,015% incorporado en vaselina salicílica al 6% (para la zona no pilosa) y aceite de almendra dulce con ácido salicílico al 6% (para la zona pilosa como la cabeza) en la farmacia del San Gallicano.
2. Comprobar la eficacia de este preparado en una muestra de pacientes con psoriasis leve/moderada que acuden al hospital a través de los índices PASI² e IGA³. Estos datos serán dados por el médico una vez valorado el paciente antes y después del tratamiento, el cual se aplicará una vez al día en un período de cuatro semanas.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. *Formulación y confección de los preparados galénicos:*

Para la preparación de las fórmulas se empleó clobetasol propionato 0,05%, glicol propilénico (mínima cantidad, actúa como disolvente del clobetasol), ácido salicílico, aceite de almendra dulce y eucerina anhidra. Los instrumentos utilizados en las preparaciones fueron un erlenmeyer y un recipiente de 100 ml, cartinas, espátulas y el mezclador Unguetor®.

El uso de aceite de almendra se justifica debido a que se ha demostrado que este tipo de emolientes generan una película oclusiva que reduce la cantidad de pérdida de agua por evaporación, lo que permite que el estrato córneo llegue a estar suficientemente hidratado. La aplicación regular de emolientes provoca bienestar y reduce la descamación y el prurito en pacientes con psoriasis en placas presentes en el cuero cabelludo (Fluhr *et al.*, 2008). Además, los emolientes pueden aumentar la eficacia de los corticosteroides tópicos al mejorar su penetración en la piel (Raut *et al.*, 2013).

El proceso seguido para cada fórmula fue en primer lugar la solubilización de clobetasol con glicol propilénico.

En la solución una vez disuelto el clobetasol añadimos el aceite de almendra dulce, después el ácido salicílico y enrasamos a volumen de nuevo con el aceite de

2. Psoriasis Area and Severity Index.
3. Investigator's global assessment.

almendra. En cambio, en el ungüento la solución obtenida se mezcla con eucerina (base grasa compuesta por alcohol de lanolina, vaselina blanca y alcohol cetosteárfico) utilizando el Ungüetor®.

La suspensión obtenida se transfiere a un envase de vidrio cerrado por un cuentagotas y el ungüento a un tubo de aluminio de 100 mL. Ambas formulaciones pueden conservarse a temperatura ambiente durante 6 meses.

Para ambas preparaciones se aconseja su aplicación la noche, los primeros diez días en oclusión. El ácido salicílico no se disuelve, por lo que la solución antes de aplicarse debe de ser agitada por el paciente.

3.2. *Estudio de eficacia*

El estudio incluyó un total de 23 pacientes, de los cuales 17 (11 hombres y 6 mujeres) fueron tratados con el ungüento formado por clobetasol al 0,015% incorporado en vaselina salicílica 6%, 2 mujeres por la solución formada por aceite de almendra dulce salicílico al 6% y otros 3 (1 hombre y dos mujeres) con ambos. Un paciente tuvo que ser excluido del estudio por no aplicarse el tratamiento. El período de tratamiento fue de 4 semanas.

Los criterios de inclusión de pacientes con psoriasis fueron la presencia de un tipo de placa leve/moderada de la enfermedad y un 10% o menos de la superficie corporal implicada.

Los criterios de exclusión fueron el uso previo de agentes tópicos y/o medicamentos sistémicos antipsoriásicos de 2-4 semanas, respectivamente.

Para la valoración de la eficacia de los preparados utilizamos estos índices:

- PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – Evalúa las placas mediante el registro de los siguientes parámetros clínicos: descamación, eritema e induración en las 4 regiones del cuerpo: cabeza, piernas, tronco y brazos. Puede tener un valor comprendido entre 0-72, en la psoriasis vulgar suele oscilar entre 0-10. Completa (>90% de mejora), excelente (50-90%), moderada (30-49%), baja (<30%), y la ausencia de respuesta fueron los posibles resultados.
- IGA (Investigator's global assessment) – mide la impresión del clínico de severidad de la enfermedad en un solo punto de tiempo y no depende de las características de la enfermedad basal. Los posibles resultados según la presentación de la psoriasis son: ausente, leve, moderada y severa.
- VAS-Prurito (Visual Analogue Scale) – valor subjetivo comprendido entre 0-100. Dato dado por la percepción de picazón subjetiva del paciente. Se considerará como efectivo si se disminuye en más de un 50% el prurito.

4. RESULTADOS

Con la metodología explicada se ha establecido de manera rutinaria la preparación de 2 fórmulas magistrales (en solución y ungüento) para el tratamiento de la PV en el hospital Regina Elena-San Gallicano-IFO de Roma.

Los resultados de cada índice se muestran en las siguientes gráficas:

En la *figura 1* se observa cómo en todos los pacientes el PASI disminuye. Los hombres obtuvieron un 70,1% de mejoría en la evolución de las placas después de aplicarse el tratamiento y las mujeres un 83%. Lo que consideramos excelente.

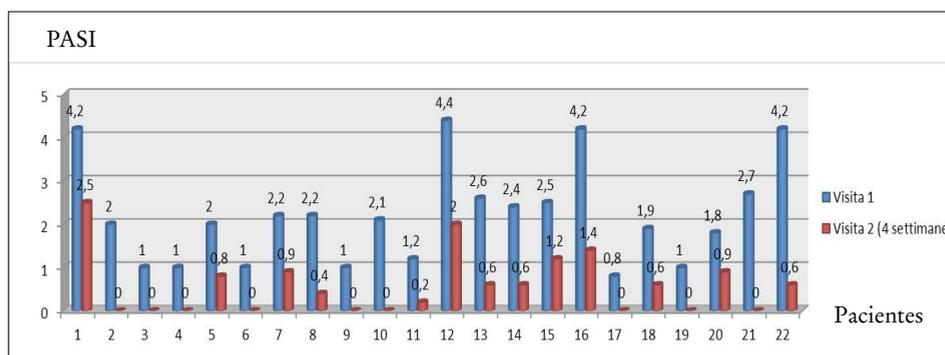


FIGURA 1. Valoración de la eficacia PASI.

Como se observa en la *figura 2*, en todos los casos obtenemos una disminución del IGA: en la primera visita un 80% de los pacientes presentaban una psoriasis moderada-severa que se reduce en más de un 50% a una psoriasis leve y en un 41% a una desaparición total de la placa.

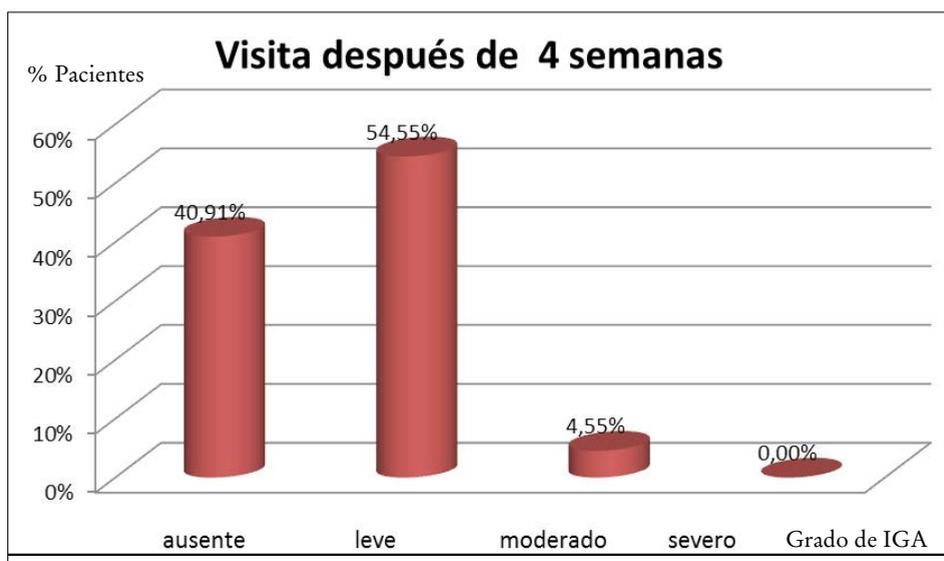
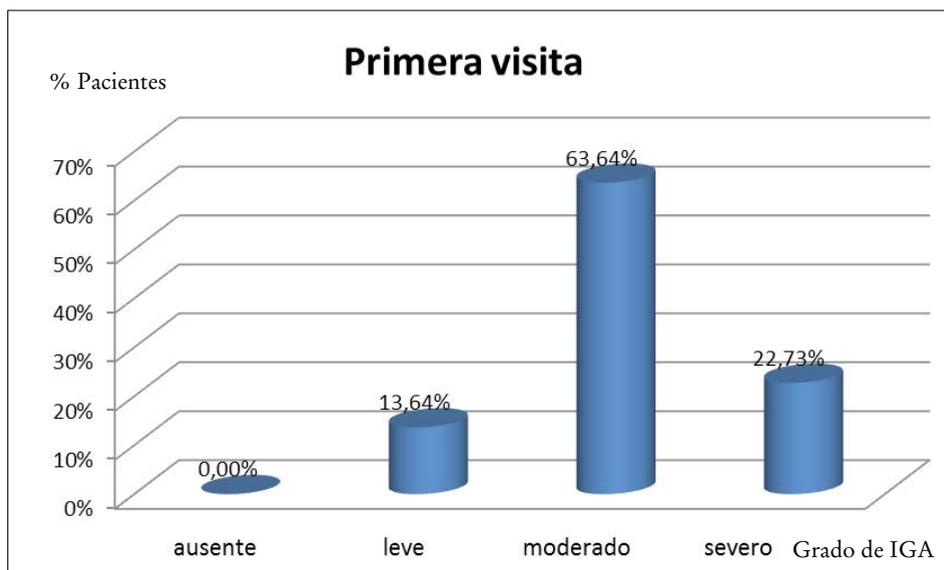


FIGURA 2. Valoración del IGA en la primera y segunda visita después de aplicarse el tratamiento.

En lo referido al VAS-prurito, todos los pacientes ven disminuida su percepción de prurito considerablemente y como muestra la *figura 3* su valor medio se reduce en un 82,2%.

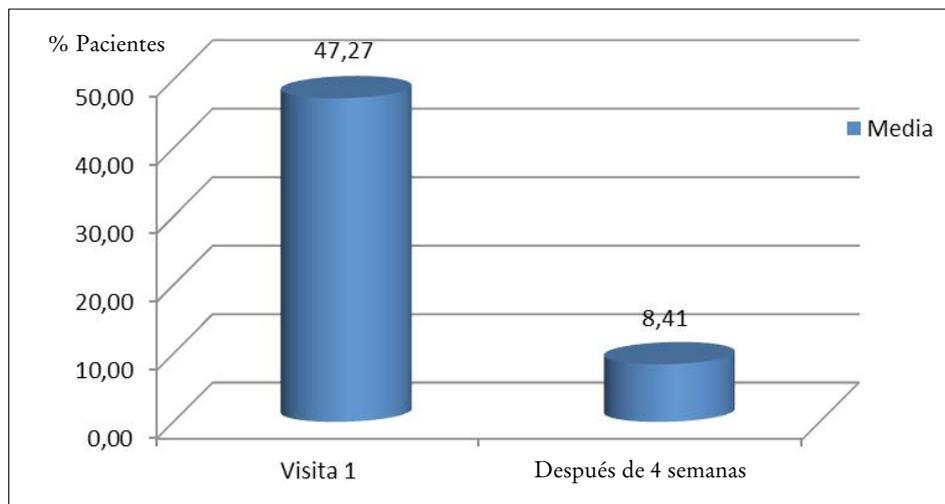


FIGURA 3. Representación del valor medio del prurito de los pacientes antes y después del tratamiento.

5. CONCLUSIONES

1. Se ha puesto a punto la preparación de las fórmulas magistrales que combinan clobetasol con ácido salicílico (5-6%) evitando que sean los pacientes los que realicen la mezcla de ambas fórmulas, y por tanto, asegurando las concentraciones terapéuticas.

2. Los resultados de eficacia han sido muy positivos, los tres índices PASI, IGA, VAS-prurito han demostrado una mejora de más del 50% en todos los pacientes.

3. Se ha demostrado que al mezclar clobetasol con ácido salicílico es posible disminuir la concentración de corticosteroide, lo que provoca una disminución de los efectos secundarios. Ningún paciente presentó signos de atrofia en la piel durante el estudio.

4. A la vista de la eficacia, los objetivos futuros son evaluar la seguridad de la preparación a largo plazo, controlando a nivel sistémico la disminución o ausencia de efectos secundarios al disminuir la concentración de corticosteroide, así como la comparación con otros tratamientos ya existentes en el mercado a través de un estudio clínico.

BIBLIOGRAFÍA

- Akamine KL, Gustafson CJ, Yentzer BA, Edison BL, Green BA, Davis SA, *et al.* A double-blind, randomized clinical trial of 20% alpha/poly hydroxy acid cream to reduce scaling of lesions associated with moderate, chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2013; 12:855-9.
- Dawn A, Yosipovitch G. Treating itch in psoriasis. *Dermatol Nurs.* 2006; 18:227-33.
- Elie R, Durocher LP, Kavalec EC. Effect of salicylic acid on the activity of betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of erythematous squamous dermatoses. *J Int Med Res.* 1983; 11:108-112.
- Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers and keratolytic agents in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2008; 26:380-6.
- Katz HI, Hien NT, Praver SE, Scott JC, Grivna EM. Betamethasone dipropionate in optimized vehicle. Intermittent pulse dosing for extended maintenance treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1987; 123:1308-11.
- Koo J, Tanner DJ, Bressinck R, Edwards L, Cornell RC, Cuffie CA, *et al.* Mometasone furoate 0.1 %-salicylic acid 5 % ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a multicenter study. *Clin Ther.* 1998; 20:283-291.
- 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 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61:451-85.
- Raut AS, Prabhu RH, Patravale VB. Psoriasis clinical implications and treatment: a review. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2013; 30:183-216.
- Van de Kerkhof PC. Consistent control of psoriasis by continuous long-term therapy: The promise of biological treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006; 20:639-50.
- Van de Kerkhof PC, editor. *Psoriasis.* St Louis, MO: Mosby; 2003.