

Monografía

Enstilar®

Calcipotriol/Dipropionato de Betametasona

La potencia que apaga el volcán //



Monografía

Enstilar®

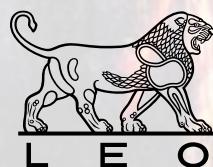
Calcipotriol/Dipropionato de Betametasona

La potencia que apaga el volcán //

Autora

Dra. Helena Vidaurre de la Cruz

- Pediatra, egresada del Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez”
- Dermatóloga Pediatra, egresada del Instituto Nacional de Pediatría
- Cirujana Dermatóloga y Dermato-oncóloga, egresada del Hospital General de México, O.D.
- Dermatóloga adscrita al Hospital de Especialidades de la Ciudad de México “Dr. Belisario Domínguez”, SEDESA
- Dermatóloga pediatra adscrita al Servicio de Pediatría del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, OD
- Profesora titular de Dermatología en la Carrera de Médico Cirujano de la Facultad de Medicina de la UNAM



Índice

| | |
|-------------------------------------------------------------|-----------|
| Introducción | 3 |
| Farmacodinamia de la combinación | |
| calcipotriol/dipropionato de betametasona | 5 |
| Entrega de calcipotriol/betametasona en espuma | 5 |
| Efectos adversos de la formulación | |
| calcipotriol/betametasona en espuma | 6 |
| Enstilar® | 6 |
| Denominación Distintiva..... | 6 |
| Forma Farmacéutica y Formulación..... | 6 |
| Indicaciones terapéuticas | 6 |
| Farmacocinética | 6 |
| Farmacodinamia..... | 7 |
| Efectos farmacodinámicos | 7 |
| Eficacia clínica..... | 8 |
| Contraindicaciones | 11 |
| Precauciones generales..... | 11 |
| Reacciones adversas locales..... | 12 |
| Suspensión del tratamiento | 12 |
| Interacciones medicamentosas y de otro género | 12 |
| Restricciones durante el embarazo | 13 |
| Restricciones de uso durante la lactancia | 14 |
| Uso en niños | 14 |
| Uso geriátrico | 14 |
| Reacciones secundarias y adversas | 15 |
| Dosis y vías de administración..... | 15 |
| Presentaciones..... | 15 |
| Recomendaciones de almacenamiento..... | 15 |
| Leyendas de protección | 15 |
| Referencias..... | 16 |

Monografía

Enstilar®

Calcipotriol/Dipropionato de Betametasona

La potencia que apaga el volcán //

Introducción

La psoriasis ocurre en 3.2 % de la población mundial.¹ La prevalencia en México se calcula en 2.9 %,² es decir que, para la población actual, casi 4 millones de mexicanos padecen psoriasis.³ Inicialmente se consideró que este padecimiento inflamatorio únicamente afectaba la piel al inducir la formación de placas eritemato-escamosas de aspecto yesoso. Poco a poco, mediante las investigaciones clínicas, se ha esclarecido la naturaleza sistémica de la psoriasis que incluye manifestaciones articulares, del aparato digestivo, y mayor riesgo cardiovascular que en la población general.⁴ En relación con su gravedad, la psoriasis se clasifica en leve, moderada y grave. Se considera leve a la que afecta menos del 3 al 5 % de la superficie corporal; moderada, a la que incluye hasta 10 % de dicha superficie; y grave a la que afecta más de 10 %. En 80 % de los pacientes, la psoriasis es leve,⁵ pero 73 % de los pacientes con psoriasis grave tienen al menos un padecimiento acompañante.⁶ Otros elementos para evaluar la gravedad de la psoriasis son las estimaciones de: el Índice de gravedad y área afectada por la psoriasis (PASI por sus siglas en inglés), de la evaluación global del médico tratante (PGA por sus siglas en inglés), y del Índice dermatológico de calidad de vida (DLQI por sus siglas en inglés). La psoriasis es grave cuando el PASI es > 10, el PGA es > 3 o el DLQI es > 10.⁷

Los mecanismos fisiopatogénicos de la psoriasis comprenden la participación de múltiples células inflamatorias, particularmente los linfocitos Th17, y Th22, pero también de las células dendríticas plasmacitoides y mieloides, los macrófagos, los neutrófilos, los linfocitos Th1, las células T reguladoras, las gamma-delta, y los propios queratinocitos, que se comportan como células presentadoras de antígenos.⁸ Además de estas alteraciones en el funcionamiento de las células inmunes, otros agentes contribuyentes a la presentación clínica de la psoriasis son: detonantes externos, como infecciones, o medicamentos, trastornos de la barrera cutánea determinados genéticamente, disbiosis cutánea e intestinal, mecanismos de señalización intracelular, como los receptores de cinasas Janus, y NF-kappa B, y angiogénesis (**Figura 1**).⁸⁻⁹

La carga de enfermedad de la psoriasis es considerable. En una encuesta realizada a 417 pacientes adultos con psoriasis por la Fundación Nacional para la Psoriasis, en Estados Unidos, 43.4 % refirieron que la enfermedad tiene impacto negativo en sus

Monografía

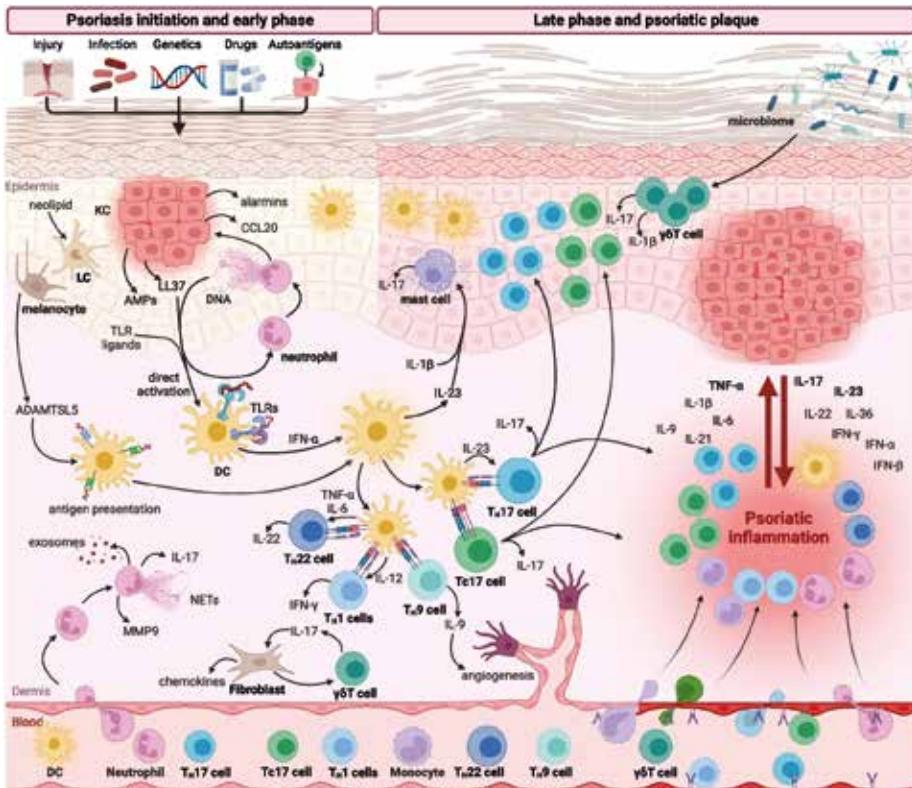


FIGURA 1. Disregulación inmune en psoriasis. Los detonantes de la psoriasis, en los individuos genéticamente predisponentes incluyen: heridas, medicamentos, procesos infecciosos, y autoantígenos producidos por los queratinocitos. En las fases iniciales de la psoriasis, hay infiltrados inflamatorios agudos conformados por polimorfonucleares, que liberan trampas extracelulares, exosomas, metaloproteínaasa nueve e interleucina 17. Los queratinocitos activados proliferan y producen quimiocinas, péptidos antimicrobianos y alarminas. Las células dendríticas se activan por ligandos de receptores tipo toll, y péptidos antimicrobianos, lo que inicia la respuesta mediada por linfocitos T: Th17, Tc17, Th9, Th1 y Th22. Además, tanto las células de Langerhans como las células dendríticas pueden presentar autoantígenos que estimulan clones T auto-reactivas. La disbiosis cutánea activa a las células gamma delta para producir IL-17 e IL-1 beta. En la fase tardía de la psoriasis, las lesiones tienen infiltrado inflamatorio mixto, de linfocitos y neutrófilos, así como aumento de la proliferación de los queratinocitos. Además, **hay aumento de la angiogénesis**.

(Tomado de 9: Stemska I, Plenlawski M, Grzywa TM. The immunology of psoriasis—Current concepts in pathogenesis. Clin Rev Allergy Immunol 2024;66(2):164-91)

vidas, 42.7 % señalan que afecta negativamente su vida cotidiana, y 24.5 % mencionaron que disminuye su autoconfianza.¹⁰ Los pacientes con psoriasis requieren atención integral. Los objetivos en el manejo de la enfermedad incluyen: mejoría de los síntomas, restauración de la calidad de vida, y prevención de la progresión. El tratamiento farmacológico debe ajustarse de acuerdo con la extensión de la enfermedad en la piel, la afección a otros órganos, las comorbilidades, y las preferencias de los pacientes.⁵

En las lesiones de psoriasis, la función de barrera de la piel está alterada: hay aumento de la pérdida transepitelial de agua, disminución de la hidratación del es-

trato córneo y de la elasticidad. A mayor gravedad de la psoriasis, aumenta la afección de dichos parámetros de la función de barrera; de la misma manera, dichos parámetros se acercan a la normalidad en la medida que mejora la psoriasis.¹¹

En el manejo de la psoriasis se deben considerar: la eliminación o disminución de la exposición a agentes detonantes, la restauración de la barrera cutánea, la modulación de la inflamación, la atención a las comorbilidades, y la mejoría de la calidad de vida. Para la psoriasis leve se indican tratamientos tópicos, y para la grave, inmunomoduladores sistémicos, sean por vía oral, o parenteral. En algunos casos se requiere tratamiento tópico además del sistémico, por ejemplo, en topografías específicas, como la piel cabelluda, los pliegues, o las uñas.

Los medicamentos tópicos que se indican en la psoriasis leve comprenden: corticoesteroides, inhibidores de calcineurina, análogos de vitamina D, y tazaroteno.² La combinación de dipropionato de betametasona en concentración 0.005 % y calcipotriol en concentración 0.064 % es más efectiva que cada uno de sus componentes por separado. Además, las diferentes formulaciones: ungüento, gel o espuma, tienen distintas propiedades farmacológicas.¹²

Farmacodinamia de la combinación calcipotriol/dipropionato de betametasona

El calcipotriol es un análogo de la vitamina D3, de fabricación sintética. Se une a los receptores de retinóide X, y así modifica la diferenciación celular, el crecimiento, las funciones inmunológicas, y el balance corporal de calcio y fósforo. Además, disminuye la hiperproliferación de queratinocitos, permite su diferenciación normal, y reduce los niveles de citocinas proinflamatorias, por lo tanto, es un antiinflamatorio e inmunomodulador.

El dipropionato de betametasona es un corticoesteroide fluorado sintético de alta potencia, con capacidades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Se une al receptor citosólico de corticoides, que al translocarse al núcleo, regula la transcripción de genes de la respuesta inmunológica, y aumenta la lipocortina,¹³ por lo que disminuye el eritema, el edema, el infiltrado inflamatorio, la hiperproliferación celular, y regula la diferenciación de los queratinocitos en la psoriasis.¹² La combinación de calcipotriol/betametasona induce la proliferación de células T reguladoras, y reduce el desequilibrio entre células T reguladoras (CD8+ o CD4+) y proinflamatorias (T17 gamma delta CCR6+). Los sitios de actividad de la combinación calcipotriol/betametasona son la epidermis y la dermis; la absorción sistémica no rebasa 1 %. En los pacientes con psoriasis, los niveles séricos del medicamento estuvieron por debajo de los niveles detectables después de 4 a 8 semanas de tratamiento.¹²

Entrega de calcipotriol/betametasona en espuma

Para administrar medicamentos por vía tópica se requiere vencer la eficiencia de la barrera cutánea. En condiciones de salud las vías de penetración de los medicamentos incluyen la folicular, la transcelular, y la intercelular. La entrega de fármacos por estas vías depende de distintos factores, incluyendo el grosor epidérmico, la inflamación, el estado de la vasculatura dérmica, la temperatura, el vehículo, la concentración, y la oclusión.¹⁴ Para ello se han utilizado formulaciones en crema, ungüento, gel, y recientemente en espuma. La formulación en espuma, a diferencia del ungüento y la crema, permite que,

Monografía

una vez que el propelente se evapore, se alcance una concentración sobresaturada de calcipotriol/betametasona que es más estable que la formulación en ungüento, lo que permite la entrega específica de las sustancias activas, sin requerir dispersión del vehículo en la epidermis.¹⁵ Los excipientes que contiene la espuma son: petróleo blanco, éter estearílico de polioxipropileno, parafina líquida, butano y dimetiléter. Después de aplicar la espuma, el butano y el dimetiléter se evaporan rápidamente, en los primeros 30 segundos, dejando una solución sobresaturada de calcipotriol/betametasona en una base lipídica sobre la superficie de la piel. Las sustancias activas no se recristalizan cuando se presentan en formulación en espuma, a diferencia de lo que ocurre cuando se aplican en ungüento. Los efectos de la capa sobresaturada incluyen: aumentar la hidratación del estrato córneo, lo que mejora la permeabilidad de la piel, la velocidad de penetración y las concentraciones cutáneas del calcipotriol y la betametasona.¹²

Efectos adversos de la formulación calcipotriol/betametasona en espuma

La frecuencia de efectos adversos para las formulaciones de calcipotriol/betametasona en gel, ungüento y espuma es similar: 5.8 % de los pacientes presentan prurito, 1.9 % atrofia cutánea, 1.9 % foliculitis, 1.4 % sensación ardorosa, 1.4 % despigmentación y 1 % eritema.¹²

Enstilar®

Denominación Distintiva

ENSTILAR®

Denominación Genérica

Calcipotriol/Betametasona

Forma Farmacéutica y Formulación

Espuma

Cada 100 g contienen:

Calcipotriol (monohidrato) equivalente a 5 mg de Calcipotriol

Betametasona (dipropionato) equivalente a 50 mg de Betametasona

Excipientes, cbp

Espuma para uso cutáneo, presurizada en una lata. Una vez rociado en la piel afectada, se forma espuma blanca a casi blanca, que tiene el aspecto de espuma no expandible que se colapsa gradualmente.

Indicaciones terapéuticas

Enstilar® espuma es una combinación de calcipotriol y dipropionato de betametasona indicada para el tratamiento tópico de la psoriasis en placas en pacientes de 18 años en adelante

6 Farmacocinética

Absorción: El grado de absorción percutánea después de la aplicación tópica de Enstilar® en pacientes con psoriasis vulgar extensa, se evaluó mediante el estudio de la

función del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HPA). Ambos componentes de Enstilar®, el calcipotriol y el dipropionato de betametasona tuvieron concentraciones séricas inferiores al nivel de detección en la mayoría de las muestras de 35 pacientes que utilizaron el medicamento una vez al día por 4 semanas, tanto en la piel lampiña como en la piel cabelluda. Sólo se detectó calcipotriol sérico en un paciente, dipropionato de betametasona en 5 pacientes, y metabolitos de ambos medicamentos en 3 y 27 pacientes respectivamente.

Distribución: En estudios, realizados en ratas, con calcipotriol y dipropionato de betametasona radiomarcados, se demostró el nivel más alto de radioactividad en el riñón y en el hígado.

Metabolismo: Despues de la administración sistémica, ambos fármacos, tanto el calcipotriol como el dipropionato de betametasona, se metabolizan rápida y ampliamente

Excreción: El calcipotriol se excreta principalmente mediante las heces (estudios en ratas y cerdos enanos), y el dipropionato de betametasona, mediante la orina (ratas y ratones).

Farmacodinamia

Enstilar® forma parte del grupo farmacoterapéutico de los antipsoriásicos de uso tópico, junto con el calcipotriol y sus combinaciones. Código ATC: D05AX52

Mecanismo de acción: Enstilar® combina los efectos del calcipotriol, como análogo sintético de la vitamina D3, y del dipropionato de betametasona como un corticoesteroide sintético.

En la psoriasis, la vitamina D y sus análogos actúan inhibiendo la proliferación de los queratinocitos e induciendo su diferenciación. La vitamina D in vitro normaliza el crecimiento y mejora la diferenciación de células con proliferación inapropiada, al mismo tiempo que estimula el crecimiento normal de células en reposo. No se conoce del todo el mecanismo antiproliferativo de la vitamina D en los queratinocitos. Se sabe que induce el factor inhibitorio de crecimiento transformador del factor beta y de los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina, por lo que se detiene la fase G1 del ciclo celular. Además, la vitamina D regula a la baja los factores de proliferación de respuesta de crecimiento temprano 1 y la cinasa poliode 2. Por otro lado, la vitamina D es immunomoduladora, ya que inhibe la activación y diferenciación de las células Th17/Th1, e induce la respuesta Th2/Treg.

Los corticoesteroides, en la psoriasis, inhiben las citocinas proinflamatorias y las quimiocinas, por lo que se inhibe la activación de las células T. Los corticoesteroides se unen al receptor de glucocorticoides intracelular, con lo que se transreprimen los factores de transcripción proinflamatorios como el factor nuclear kappa B, la proteína activadora 1 y el factor regulador del interferón 3.

La combinación de calcipotriol y dipropionato de betametasona tiene mayores efectos antiinflamatorios y antiproliferativos que cualquiera de los componentes por separado.

Efectos farmacodinámicos:

En condiciones de uso máximo, en pacientes con psoriasis extensa que involucraba la piel lampiña y la piel cabelluda, tratados por 4 semanas con Enstilar®, no se presentó

Monografía

supresión de cortisol sérico medida a los 30 y 60 minutos después de la estimulación de ACTH en los 35 pacientes participantes. El riesgo de supresión adrenal con dicho uso es bajo. De la misma forma no hubo datos de anomalías en el metabolismo del calcio después del uso de Enstilar® en psoriasis vulgar extensa, después de 4 semanas de uso.

Eficacia clínica.

La eficacia de Enstilar®, utilizado una vez al día por 4 semanas, se investigó en tres estudios aleatorizados, doble ciego, o cegados para el investigador, con una población total mayor a 1100 pacientes con psoriasis en la piel cabelluda y en la piel lamiña, de intensidad leve, que afectaba al menos 2% de la superficie corporal, con PASI modificado de 2. La eficacia se midió mediante el cambio en diferentes escalas clínicas: PGA, PASI-m y BSA. La escala de evaluación global del médico (PGA por sus siglas en inglés) tiene 5 intervalos: sin lesiones, casi sin lesiones, leve, moderada y grave, basados en la lesión psoriásica promedio. El índice de intensidad del área de psoriasis modificado (m-PASI por sus siglas en inglés) evalúa la gravedad (eritema, descamación e induración de las lesiones), y el área afectada (excluyendo la cara y los pliegues) por las lesiones de psoriasis. Y la superficie corporal afectada (BSA por sus siglas en inglés) evalúa la extensión ocupada por lesiones de psoriasis.

En el estudio 1 participaron 426 pacientes que se asignaron de manera aleatoria para recibir Enstilar® o el vehículo de la espuma. En el estudio 2, participaron 302 pacientes que se asignaron de manera aleatoria para utilizar Enstilar®, dipropionato de betametasona en el vehículo de espuma, o calcipotriol en el vehículo en espuma, en las lesiones de psoriasis de la piel cabelluda. En el estudio 3, participaron 376 pacientes que se asignaron de manera aleatoria para utilizar Enstilar®, Daivobet® ungüento, vehículo de espuma, o vehículo en ungüento. El criterio de éxito del tratamiento fue: sin lesiones, o casi sin lesiones, de acuerdo con la PGA a la semana 4.

| Gravedad inicial de la psoriasis (PGA) | Estudio 1 (n=426) | Estudio 2 (n=302) | Estudio 3 (n=376) | | | | | | |
|----------------------------------------|--------------------|-----------------------------|-------------------|------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Leve | 65 (15.3%) | 41 (13.6%) | 63 (16.8%) | | | | | | |
| Moderada | 319 (74.9%) | 230 (76.2%) | 292 (77.7%) | | | | | | |
| Grave | 42 (9.9%) | 31 (10.3%) | 21 (5.6%) | | | | | | |
| BSA promedio (intervalo) | 7.5% (2-30%) | 7.1% (2-28%) | 7.5% (2-30%) | | | | | | |
| mPASI promedio (intervalo) | 7.5 (2-47) | 7.6 (2-28) | 6.8 (2-22.6) | | | | | | |
| Intervención | Enstilar® (N= 323) | Vehículo en espuma (n= 103) | Enstilar® (n=100) | Dipropionato de betametasona en espuma (n=101) | Calcipotriol en espuma (n=101) | Enstilar® (n=141) | Vehículo en espuma (n=49) | Daivobet® ungüento (n=135) | Vehículo de ungüento (N=51) |
| Éxito a las 4 semanas (PGA) | 53.3% | 4.8% | 45% | 30.7% | 14.9% | 54.6% | 6.1% | 43% | 7.8% |

En los estudios 1 y 2, Enstilar® fue más eficaz, de manera estadísticamente significativa que el vehículo, y que el calcipotriol, con una mayor tasa de éxito, sin significancia estadística en comparación con el dipropionato de betametasona en espuma.

El efecto de Enstilar® en el prurito y el insomnio secundario al prurito se investigó en el estudio 1. Enstilar® resolvió el prurito y el insomnio secundario de manera estadísticamente significativa respecto del vehículo, (70% vs 40%) con resultados desde el día 3 y durante todo el período de tratamiento. La calidad de vida, medida con DLQI mostró mejoría estadísticamente significativa en la población que utilizó Enstilar® respecto de los que utilizaron el vehículo, a partir de la primera semana de tratamiento.

Se evaluaron los efectos de Enstilar® en el metabolismo del calcio de 106 adolescentes de 12 a 17 años con psoriasis en la piel cabelluda y el cuerpo. Los pacientes se aplicaron hasta 105g de Enstilar® por semana por 4 semanas. No se reportaron casos de hipercalcemia, ni cambios clínicos relevantes del calcio en la orina.

Se realizó prueba de estimulación con hormona adrenocorticotrófica (ACTH) en 33 individuos con psoriasis en placas que ocupaba al menos 20% de la piel cabelluda y 105 de la superficie corpora. Los pacientes utilizaron Enstilar® por 4 semanas. 2 pacientes presentaron cortisol sérico ≤ 18 mcg/dL a los 30 minutos después de la prueba con ACTH, pero tuvieron una respuesta normal a los 60 minutos. Un tercer paciente obtuvo una respuesta mínima de cortisol al inicio de la prueba, con resultados no concluyentes en el tratamiento. Ninguno de estos pacientes presentó datos clínicos de supresión adrenal.

Enstilar® está aprobado como tratamiento de primera línea para la psoriasis en placas en diversos países, a partir de los estudios aleatorizados y de los estudios de no intervención que han corroborado su eficacia y seguridad determinados en los estudios aleatorizados. En virtud de la heterogeneidad de los estudios sin intervención, no es posible analizar los resultados acumulados para comparar la efectividad en diferentes poblaciones de pacientes. Se realizó un reporte de análisis de efectividad *post hoc* de 6 estudios consolidados junto con la experiencia de vida real en distintos países. En dicho análisis se agruparon los datos de 1388 pacientes de 45 a 55 años promedio, con duración promedio de la psoriasis de 10 años, que utilizaron Enstilar® durante 4 semanas. El PASI mejoró de 7 al inicio del tratamiento, hasta 2.70 al final de las 4 semanas. Además, mejoraron los valores de escamas, eritema, prurito y xerosis. No se encontraron efectos adversos nuevos, ni atrofia cutánea, tanto a las 4 semanas, como en mediciones realizadas en períodos más prolongados.¹⁷

En la comparación indirecta ajustada para pareo de Bewley y cols., se comparó la efectividad de tratamientos immunomoduladores no biológicos, (apremilast, metotrexato, acitretín, ésteres de ácido fumárico) (41 a 218 pacientes en cada uno, de 27 a 74 años) con Enstilar® (749 pacientes, de 37 a 65 años). El PASI inicial fue de 7.4 a 11.6 en promedio en los pacientes con tratamiento sistémico y de 7.3 en el grupo de Enstilar®. Enstilar® mostró resultados comparables a los ésteres de ácido fumárico, y más eficacia que apremilast, metotrexato o acitretín.¹⁸

En el Consenso de expertos clínicos europeos de 2019, Enstilar® se aprobó para utilizar en las siguientes indicaciones:¹⁹

Como monoterapia:

Monografía

- A. A partir de la consideración del prescriptor de los factores de la enfermedad, como PASI > 10, BSA > 10 % o DLQI > 10
- B. Por hasta 4 semanas en pacientes con psoriasis más allá de leve, siguiendo la evidencia generada por los ensayos aleatorizados, las guías de práctica clínica y la experiencia de vida real
- C. Como un puente mientras se inicia tratamiento sistémico
- D. Considerando los intereses del paciente sobre: **a)** preferencia de agente tópico sobre tratamiento sistémico, **b)** metas y expectativas sobre el tratamiento, **c)** interés por una formulación de uso más práctico.

En combinación con inmunomoduladores no biológicos, incluyendo fototerapia

- A. Al inicio del tratamiento sistémico, para mejorar el resultado, así como el inicio de la respuesta
- B. De manera adicional al tratamiento sistémico para mejorar la respuesta en pacientes con respuesta terapéutica lenta
- C. En pacientes respondedores cuyo tratamiento sistémico ha perdido eficacia, para optimizar el resultado.
- D. En pacientes respondedores insatisfechos con el resultado del tratamiento sistémico medido con PASI, calidad de vida o con la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS por sus siglas en inglés)
- E. Junto con tratamiento sistémico, para disminuir la dosis del medicamento sistémico o minimizar los efectos indeseables
- F. Además del tratamiento sistémico, para controlar la enfermedad residual.

En combinación con biológicos

- A. Al inicio del tratamiento biológico para mejorar el resultado y disminuir el tiempo de respuesta
- B. Adicional al tratamiento biológico para mejorar el resultado en pacientes respondedores lentos
- C. Para pacientes respondedores que presentan eficacia reducida al biológico, para optimizar el resultado
- D. En pacientes respondedores, insatisfechos con el resultado del tratamiento biológico, medido con PASI, calidad de vida, o HADS.

En un estudio multicéntrico de 410 adultos que utilizaron Enstilar® una vez al día por 4 semanas, 49.5 % de ellos aclararon por completo sus lesiones. La respuesta fue más efectiva en los pacientes con IGA más altos al inicio. 70 % de los pacientes refirieron que la formulación fue calmante y refrescante, 60 % la refirieron como muy efectiva para aliviar el prurito, y 90 % la refirieron como muy sencilla de manejar. A los 3 días de haber iniciado el tratamiento, 16 % presentaron mejoría visible y 29 % tuvo sus primeras 24 horas sin prurito. A la primera semana, 68 % tenían mejoría visible, y 60 % tuvieron al menos 24 horas sin prurito.²⁰

El estudio PSO-LONG tuvo como objetivo comparar la eficacia de Enstilar® como terapia proactiva de mantenimiento en pacientes que alcanzaron respuesta

clínica después de 4 semanas de uso continuo del medicamento. En este estudio se aleatorizaron pacientes para recibir tratamiento durante 52 semanas, fuera proactivo con Enstilar®, o bien, reactivo con vehículo en espuma, 2 veces por semana, rescate con Enstilar® una vez que se presentara el brote de psoriasis, ® por 4 semanas. Los resultados mostraron que los 251 pacientes que recibieron tratamiento proactivo se mantuvieron libres de psoriasis por más tiempo (56 días) que los 246 pacientes que recibieron tratamiento reactivo (30 días). El riesgo de recaída se redujo en 43 % en los pacientes del grupo proactivo. El número predicho de brotes a lo largo del año fue: 3.1 en el grupo proactivo y de 4.8 en el grupo reactivo. En relación con seguridad, 2 pacientes del grupo proactivo, y uno del reactivo presentaron eventos adversos que requirieron suspensión del tratamiento. No se reportó atrofia cutánea, y sólo un paciente del grupo reactivo presentó prurito. No se encontraron diferencias en los niveles séricos ni urinarios de calcio entre los grupos de tratamiento. No se observaron anormalidades significativas ni clínicamente relevantes en el metabolismo del calcio en el análisis por subgrupos. No se observaron efectos de relevancia clínica en la función del eje hipotálamo hipófisis adrenal en el análisis de subgrupos. Así, se demostró que el manejo proactivo es eficaz para disminuir los brotes de psoriasis, sin efectos adversos en la piel, el metabolismo del calcio, ni el eje hormonal hipotálamo-hipófisis-adrenal.²¹

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fármaco o a los excipientes.

No se debe utilizar en psoriasis eritrodérmica ni pustulosa. No hay experiencia con Enstilar® en la psoriasis en gotas.

Está contraindicado en pacientes con trastornos conocidos del metabolismo del calcio.

Está contraindicado en las siguientes enfermedades, si están presentes en el área de tratamiento:

- a. Infecciones por virus herpes (herpes simple o varicela)
- b. Infecciones micóticas
- c. Infecciones bacterianas
- d. Infecciones parasitarias
- e. Micobacteriosis: tuberculosis
- f. Dermatitis perioral, atrofia cutánea, estrías atróficas, atrofia por insuficiencia vascular, ictiosis, acné, rosácea, úlceras, y heridas.

Precauciones generales

Sistema endocrino: La supresión adrenal y el descontrol glucémico pueden presentarse en el tratamiento con corticoides tópicos debido a la absorción sistémica. Enstilar® no debe aplicarse con vendajes oclusivos, en áreas erosionadas de la piel, en las mucosas o los pliegues, por el riesgo que existe de absorción sistémica. Debido al contenido de calcipotriol en Enstilar® puede ocurrir hipercalcemia que se normaliza al suspender el tratamiento. El riesgo es mínimo cuando no se excede la dosis máxima semanal de Enstilar®.

Evitar fumar, mantener fuego encendido, o chispas eléctricas durante la aplicación de Enstilar®, en virtud de que el excipiente es extremadamente inflamable.

Monografía

Reacciones adversas locales

La frecuencia de efectos adversos para las formulaciones de calcipotriol/betametasona en gel, ungüento y espuma es similar: 5.8 % de los pacientes presentan prurito, 1.9 % atrofia cutánea, 1.9 % foliculitis, 1.4 % sensación ardorosa, 1.4 % despigmentación y 1 % eritema.¹²

Enstilar® contiene un esteroide potente. Debe evitarse el tratamiento conjunto con otros esteroides en las mismas áreas. No se debe utilizar Enstilar® en la cara ni en los genitales. Se deben lavar las manos después de cada aplicación para evitar la transferencia accidental del medicamento a la cara, la boca, los genitales, y los ojos.

Ante infección secundaria de las lesiones de psoriasis, se debe indicar tratamiento antimicrobiano específico para el tipo de infección. Ante el empeoramiento o la falta de mejoría, se debe suspender el tratamiento con corticoesteroides.

Reacciones adversas al excipiente. Enstilar® contiene butilhidroxitolueno como excipiente, por lo que puede presentarse dermatitis por contacto, o irritación de los ojos o las mucosas.

Suspensión del tratamiento

Suspender el tratamiento de acuerdo con las indicaciones del prescriptor, ya que la suspensión súbita del tratamiento con corticoesteroides tópicos puede producir rebote de la psoriasis. El tratamiento debe suspenderse en caso de reacciones adversas relacionadas con el uso prolongado de corticoesteroides.

Interacciones medicamentosas y de otro género

No se han realizado estudios de interacción con Enstilar®. De acuerdo con el Consenso Europeo de Expertos de 2019, Enstilar® se puede utilizar junto con tratamiento sistémico para la psoriasis en las siguientes circunstancias:

En combinación con inmunomoduladores no biológicos, incluyendo fototerapia

- Al inicio del tratamiento sistémico, para mejorar el resultado, así como el inicio de la respuesta
- De manera adicional al tratamiento sistémico para mejorar la respuesta en pacientes con respuesta terapéutica lenta
- En pacientes respondedores cuyo tratamiento sistémico ha perdido eficacia, para optimizar el resultado
- En pacientes respondedores insatisfechos con el resultado del tratamiento sistémico medido con PASI, calidad de vida o con la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS por sus siglas en inglés)
- Junto con tratamiento sistémico, para disminuir la dosis del medicamento sistémico o minimizar los efectos indeseables
- Además del tratamiento sistémico, para controlar la enfermedad residual.

En combinación con biológicos

- Al inicio del tratamiento biológico para mejorar el resultado y disminuir el tiempo de respuesta

- Adicional al tratamiento biológico para mejorar el resultado en pacientes respondedores lentos
- Para pacientes respondedores que presentan eficacia reducida al biológico, para optimizar el resultado
- En pacientes respondedores, insatisfechos con el resultado del tratamiento biológico, medido con PASI, calidad de vida, o HADS.

Restricciones durante el embarazo

Enstilar® espuma, está catalogado como un medicamento de categoría C en relación con su uso durante el embarazo. No se cuenta con estudios realizados en mujeres embarazadas, por lo que debe usarse en las mujeres embarazadas únicamente cuando el beneficio potencial para la paciente justifica el riesgo potencial para el producto del embarazo. No se han realizado estudios sobre teratogénesis ni reproducción animal con Enstilar® espuma.

A. **Efectos teratogénicos:** Enstilar® espuma contiene calcipotriol, que es fetotóxico en ratas y conejos cuando se administra por vía oral, y dipropionato de betametasona, que es teratogénico en animales cuando se administra por vía sistémica. Los efectos tóxicos en conejas gestantes se observaron con la dosis de 12 mcg/kg/día (144 mcg/m²/día); la dosis de 36 mcg/kg/día (432 mcg/m²/día) aumentó de manera significativa la osificación incompleta de los huesos pélvicos y las falanges de las extremidades anteriores de los fetos. En un estudio con ratas, con la dosis de 54 mcg/kg/día (324 mcg/m²/día) se presentaron malformaciones esqueléticas con frecuencia significativamente mayor que en la población de control: fontanelas amplias y costillas adicionales. La dosis tópica máxima estimada de calcipotriol en seres humanos es de 460 mcg/m²/día, que es mayor a los niveles estimados de calcipotriol administrado por vía oral para no presentar efectos adversos maternos y fetales en ratas (NOAEL): 108 mcg/m²/día y conejos 48 mcg/m²/día. Se ha demostrado que los corticosteroides son teratogénicos en animales de laboratorio cuando se administran por vía sistémica a dosis relativamente bajas. El dipropionato de betametasona es teratogénico en ratones y conejos cuando se administra por vía subcutánea a dosis de 156 mcg/kg/día (468 mcg/m²/día) y 2,5 mcg/kg/día (30 mcg/m²/día), respectivamente. Dichas dosis son más bajas que la dosis tópica máxima en seres humanos (alrededor de 5 950 mcg/m²/día). Las malformaciones que se observaron en ratones y conejos incluyeron: hernia umbilical, exencefalia y paladar hendido.

B. **Efectos reprotoxicos.** Se realizaron dos estudios para evaluar los efectos de la administración oral de calcipotriol en el desarrollo peri y posnatal en ratas. A las ratas Wistar preñadas se les administró una dosis diaria de calcipotriol a exposiciones de 0, 6, 18 o 54 mcg/kg/día desde el día 15 de gestación hasta el día 20 después del parto. No se observaron efectos notables en ningún parámetro, incluida la supervivencia, el comportamiento, el peso corporal, los parámetros de la camada o la capacidad para amamantar o criar cachorros. Se evaluaron los efectos del dipropionato de betametasona cuando se administró por vía oral a ratas gestantes, desde el día 6 de gestación hasta el día 20 después del parto a dosis de 0, 100, 300 y 1000 mcg/kg/día. La media de peso corporal materno

Monografía

se redujo significativamente en el día 20 de gestación en animales con dosis de 300 y 1000 mcg/kg/día. La duración media de la gestación aumentó de manera estadísticamente significativa a las dosis de 100, 300 y 1000 mcg/kg/día. El porcentaje medio de crías que sobrevivieron hasta el día 4 se redujo en la medida que aumentó la dosis de betametasona. En el día 5 de lactancia, el porcentaje de cachorros con un reflejo para enderezarse cuando se colocan boca arriba se redujo significativamente en el grupo que recibió 1000 mcg/kg/día. No se observaron efectos sobre la capacidad de aprendizaje de las crías, ni en la capacidad de reproducción de las crías de las ratas tratadas.

Restricciones de uso durante la lactancia

Los corticosteroides administrados por vía sistémica aparecen en la leche materna y pueden disminuir el crecimiento de los lactantes, interferir con la producción endógena de corticosteroides o causar otros efectos adversos. No se sabe si el calcipotriol o los corticosteroides administrados por vía tópica podrían dar lugar a una absorción sistémica suficiente para obtener cantidades detectables en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución cuando se administra Enstilar® espuma a una mujer lactante. Indique a la paciente que no use espuma Enstilar® en la región mamaria cuando esté amamantando.

Uso en niños

No se ha estudiado la seguridad y eficacia del uso de Enstilar® espuma en pacientes pediátricos. Debido a una mayor proporción entre la superficie de la piel y la masa corporal, los niños menores de 12 años corren un riesgo mayor de presentar efectos adversos sistémicos cuando se tratan con corticosteroides tópicos. Por lo tanto, también tienen un mayor riesgo de supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal e insuficiencia suprarrenal con el uso de corticosteroides tópicos. Se han informado casos de síndrome de Cushing, retraso del crecimiento, retraso en la ganancia ponderal, e hipertensión intracraniana en pacientes pediátricos tratados con corticosteroides tópicos. Se han notificado efectos adversos locales, incluidas estrías, con el uso de corticosteroides tópicos en pacientes pediátricos.

Se evaluaron los efectos de Enstilar® en el metabolismo del calcio de 106 adolescentes de 12 a 17 años con psoriasis en la piel cabelluda y el cuerpo. Los pacientes se aplicaron hasta 105 g de Enstilar® por semana por 4 semanas. No se reportaron casos de hipercalcemia, ni cambios clínicos relevantes del calcio en la orina.

Uso geriátrico

Del número total de pacientes con psoriasis en placas incluidos en los estudios clínicos controlados de Enstilar® espuma, 97 tenían 65 años o más, y 21 tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia de Enstilar® espuma entre los individuos mayores y los menores de 65 años. Otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los adultos, independientemente de la edad, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Reacciones secundarias y adversas

En el estudio PSO-LONG se demostró que, a lo largo de 52 semanas de uso de Enstilar® 2 veces por semana: no se reportó atrofia cutánea, no se encontraron diferencias en los niveles séricos ni urinarios de calcio entre los grupos de tratamiento. Tampoco se observaron anormalidades significativas ni clínicamente relevantes en el metabolismo del calcio en el análisis por subgrupos. No se observaron efectos de relevancia clínica en la función del eje hipotálamo hipófisis adrenal en el análisis de subgrupos. Así, se demostró que el manejo proactivo con Enstilar® es eficaz para disminuir los brotes de psoriasis, sin efectos adversos en la piel, el metabolismo del calcio, ni el eje hormonal

hipotálamo-hipófisis-adrenal.²¹

Dosis y vías de administración

- A. Antes de usar Enstilar® espuma, es necesario agitar el contenedor y lavarse las manos.
- B. Aplicar Enstilar® espuma a las áreas afectadas una vez al día por un máximo de 4 semanas.
- C. Frotar Enstilar® para incorporar gentilmente el medicamento a la piel.
- D. Suspender el uso una vez que las lesiones estén controladas.
- E. No utilizar más de 60 g cada 4 días.
- F. No usar bajo oclusión, salvo indicación médica.
- G. Enstilar® espuma no es para administración oral, oftálmica ni intravaginal.
- H. Evitar el uso en la cara, axilas, ingles, o en áreas con atrofia cutánea.

Presentaciones

Es un líquido blanco opalescente que se encuentra en una lata presurizada de aluminio como empaque primario.

Enstilar® se presenta dentro de una caja de cartón con lata de aluminio con 60 g e instructivo anexo.

Recomendaciones de almacenamiento

Conservar la lata bien cerrada, en un lugar fresco, a temperatura menor o igual a 25 grados centígrados.

Mantener alejado del fuego. El excipiente propelente es extremadamente inflamable.

Leyendas de protección

- Su venta requiere receta médica
- Agítese antes de usarse
- No ingerible
- No se deje al alcance de los niños
- Conserve la lata en la caja para proteger de la luz
- No se administre en menores de 18 años
- Literatura exclusiva para médicos
- No utilizar más de 60 g cada 4 días

Monografía

- No usar bajo oclusión, salvo indicación médica
- Enstilar® espuma no es para administración oral, oftálmica ni intravaginal
- Evitar el uso en la cara, axilas, inglés, o en áreas con atrofia cutánea
- PELIGRO-INFLAMABLE
- No se use cerca del fuego o flama
- No exponga el envase a los rayos del sol, o lugares excesivamente calientes, ni lo perfore, ni lo arroje al fuego
- Evite el contacto con los ojos
- Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilance.latam@leo-pharma.com

Referencias

1. Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, Wong EB, Rupani RN, Kivelevitch D, Armstrong AW, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84:432-70.
2. Esquivel-García R, Estévez-Delgado G, Rodríguez-Orozco AR, Ochoa-Zarzosa A, García-Pérez ME. La psoriasis: de la investigación básica y clínica al desarrollo de nuevos tratamientos. *Gac Med Mex.* 2018;154(4):502-508.
3. Población de México 2024 [Internet]. Countryometers.info [citado el 4 de agosto de 2024] Disponible en <https://countryometers.info/es/Mexico>
4. Jo SJ, Baek YS, Kim TG, Jeong KH, Kim JE, Choi YS, Kim B, et al; Korean Society for Psoriasis. Basic Therapeutic Approach for Patients with Plaque Psoriasis: Korean Expert Consensus Using the Modified Delphi Method. *Ann Dermatol.* 2023;35(3):173-182. doi: 10.5021/ad.22.216
5. Lee, HJ, Kim, M. Challenges and future trends in the treatment of psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2023;24:13313.
6. Wu M, Dai C, Zeng F. Cellular mechanisms of psoriasis pathogenesis. A systemic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:2503-15.
7. Pender EK, Kirby B. An update on topical therapies for psoriasis. *Curr Opin Rheumatol.* 2024;36:289-294.
8. Dascalu RC, Barbulescu AL, Stoica LE, Dinescu SC, Bita CE, Popoviciu HV, Ionescu RA, Vreju FA. Review: a contemporary, multifaceted insight into psoriasis pathogenesis. *J Pers Med.* 2024;14:535.
9. Steminska I, Pleniawska M, Grzywa TM. The immunology of psoriasis--Current concepts in pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2024;66(2):164-91.
10. Porter C, Woods AD, Mendelow M, Purvis C, Feldman SR. Unmet needs in psoriasis patients. *2022;21(8):839-44.*
11. Morariu, SH, Cotoi, OS, Tiucă, OM, Crisan M, Garaga L, Tiucă RA, Marlean CR, Buicu FC, Nicolescu AC. Epidermal Barrier Parameters in Psoriasis: Implications in Assessing Disease Severity. *J Pers Med* 2024;14:728.
12. Rudnicka L, Olszewska M, Goldust M, Waśkiewicz-Burnat A, Warszawik-Hendzel O, Dorożyński P, Turło J, Rakowska A. Efficacy and Safety of Different Formulations of Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate in Psoriasis: Gel, Foam, and Ointment. *J Clin Med.* 2021 Nov 28;10(23):5589.
13. Lo A, Greenzaid JD, Gantz HY, Chodri K, Feldman SR. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of topical non-biological therapies for psoriasis patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2024;4:235-8.
14. Roberts MS, Cheruvu HS, Mangion SE, Alinaghiani A, Benson HAE, Mohammed Y, Holmes A, van der Hoek J, Pastore M, Grice JE. Topical drug delivery: History, percutaneous absorption, and product development. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021 Oct;177:113929.
15. Mayba JN, Gooderham MJ. A guide to topical vehicle formulations. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(2):207-12.
16. Información para prescriber amplia. Enstilar® espuma México. Aprobado por Cofepris en mayo 2023.
17. Gerdes S, Campanati A, Ratzinger G, Halioua B, Krogager Eeg M, Pesiridis G, Jablonski Bernasconi MY, Lazaridou E. Improvements in Plaque Psoriasis Associated with Calcipotriol/Betamethasone Aerosol Foam Treatment: A Post Hoc Analysis of Non-interventional Studies and Clinical Experience. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2024 Mar;14(3):793-804.
18. Bewley AP, Shear NH, Calzavara-Pinton PG, Hansen JB, Nyeland ME, Signorovitch J. Calcipotriol plus betamethasone dipropionate aerosol foam vs. apremilast, methotrexate, acitretin or fumaric acid esters for the treatment of plaque psoriasis: a matching-adjusted indirect comparison. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019 Jun;33(6):1107-1115. doi: 10.1111/jdv.15369
19. Aschoff R, Bewley A, Dattoli A, De Simone C, Lahfa M, Llamas-Velasco M, Martorell A, Pavlovic M, Sticherling M. Beyond-Mild Psoriasis: A Consensus Statement on Calcipotriol and Betamethasone Dipropionate Foam for the Topical Treatment of Adult Patients. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021 Oct;11(5):1791-1804.
20. Pinter A, Thormann H, Angeletti F, Jalili A. Calcipotriol/betamethasone dipropionate aerosol foam for the treatment of psoriasis vulgaris: case series and review of the literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018 Oct 9;11:451-459. doi: 10.2147/CCID. S180698
21. Lebwohl M, Kircik L, Lacour JP, Lijedahl M, Lynde C, Mørch MH, Papp KA, Perrot JL, Gold LS, Takhar A, Thaçi D, Warren RB, Wollenberg B. Twice-weekly topical calcipotriene/betamethasone dipropionate foam as proactive management of plaque psoriasis increases time in remission and is well tolerated over 52 weeks (PSO-LONG trial). *J Am Acad Dermatol.* 2021 May;84(5):1269-1277. doi: 10.1016/j.jaad.2020.09.037

Enstilar®

Calcipotriol/Dipropionato de Betametasona

La potencia que apaga el volcán //

Enstilar Espuma Reg. San. No. 137M2023 SSA IV.
MAT: MAT-75551 SSA: 2415112002C02140

