

# VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD DEL CHAMPÚ PROPIONATO DE CLOBETASOL 0.05%: SUPRESIÓN DEL EJE HIPOTALÁMICO-PITUITARIO-ADRENAL, ATROFOGENIA Y SEGURIDAD OCULAR EN SUJETOS CON PSORIASIS DEL CUERO CABELLUDO

Andres P, Poncet M, Sidou F, Soto P  
GALDERMA R&D, SOPHIA ANTIPOLIS, FRANCIA

## INTRODUCCIÓN

Se conoce bien la eficacia de los corticosteroides tópicos de gran potencia, como el propionato de clobetasol. Sin embargo, esta cualidad está mitigada por razones de seguridad y hoy día son tres las principales preocupaciones asociadas con su uso: la supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), la disminución del grosor de la piel y el síndrome de Cushing iatrogénico.<sup>1,2</sup> Se demostró en el pasado que el riesgo de la supresión clínicamente significativa del eje HPA aumenta con el uso prolongado de corticosteroides.<sup>3</sup> Otros estudios han demostrado la ocurrencia de la atrofia cutánea tras la administración tópica de corticosteroides de alta potencia, incluyendo propionato de clobetasol.<sup>4,5</sup> Diversas publicaciones describen que los corticosteroides, en contacto con los ojos, pueden inducir el desarrollo de cataratas y glaucoma agudo.<sup>6,7</sup> Dado que no puede excluirse el riesgo de contacto ocular durante la aplicación o durante el enjuague del champú de propionato de clobetasol, la seguridad ocular debe sin lugar a dudas ser tomada en consideración.

## OBJETIVO

Investigar la supresión del eje HPA, la atrofofogenia y la seguridad ocular con propionato de clobetasol en champú, comparado con formulaciones en gel disponibles en el mercado, en pacientes con psoriasis del cuero cabelludo.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

- Estudio unicéntrico, randomizado con grupos paralelos.

### Selección de los sujetos

- Sujetos con psoriasis del cuero cabelludo, con al menos 25% de la superficie del cuero cabelludo afectada y con un índice dermatológico Dermatological Sum Score (DSS) de al menos 3 (valorado en una escala de siete puntos, de 0 a 3, con medios puntos);
- Función normal del eje HPA en el momento de la inclusión, definido como niveles de cortisol en sangre a las 8:00 am de al menos 10 µg/dl.

### Tratamiento

- Se randomizaron los sujetos para recibir una aplicación diaria de propionato de clobetasol en champú o en gel durante un periodo de 4 semanas;
- Se explicó a los sujetos que recibían gel que la aplicación debía realizarse en el cuero cabelludo seco y sin enjuagar;

- A aquellos individuos en el grupo de propionato de clobetasol se les explicó que debían aplicarse el producto en el cuero cabelludo seco y enjuagarlo tras 15 minutos.

### Evaluación de la seguridad

- Supresión del eje HPA**  
Para las medidas de cortisol en sangre pre-estimulación, se tomaron muestras sanguíneas por la mañana temprano, antes de la aplicación de la medicación de ese día. Tras recoger las muestras de cortisol en sangre pre-estimulación, los sujetos recibieron una inyección intravenosa de 0.25 mg de cosintropina y se volvió a tomar una muestra sanguínea 60 minutos después, para medir el cortisol estimulado en sangre.
- Atrofofogenia**  
La atrofofogenia se monitorizó en el borde del cuero cabelludo, al inicio y a las semanas 2 y 4, usando un escáner B de ultrasonido. La sonda y el transductor eran de 20 MHz. Se aplicó en la piel gelatina y se colocó la sonda perpendicularmente a la aplicación y manteniendo una presión lo más ligera posible. Las medidas se llevaron a cabo en tres sitios diferentes de la frente, previamente definidas en la visita de inicio. Se valoró el grosor de la dermis y epidermis, expresada en milímetros.
- Seguridad ocular**  
Se evaluó la presión intraocular (PIO), agudeza visual y seguridad ocular en el momento de la inclusión, al inicio, a las semanas 1, 2, 3 y 4, usando una lámpara de hendidura (hiperemia local de la conjuntiva, quemosis conjuntival, secreción, folículos, papilas y papilas gigantes, tinción de la córnea (con fluoresceína 0.5% unidosis); y edema de la córnea). Se les pidió a todos los sujetos que comentaran si tenían sensación de quemazón o picor en los ojos tras la aplicación del producto. Al final del estudio, el investigador proporcionó un sumario global de la tolerancia ocular para cada sujeto, como resultado binario de aceptable o no aceptable.
- Seguridad Global**  
A lo largo del estudio se registraron los acontecimientos adversos.

### Otras valoraciones

- Se definió el índice DSS (Dermatological Sum Score) como la suma de eritema, descamación adherente y aumento del espesor de placas. Cada signo se valoró en una escala del 0 (ninguno) al 3 (severo), con medios puntos permitidos.

## RESULTADOS

### Sujetos estudiados

- Se incluyeron en el estudio 26 sujetos (14 en el grupo del champú y 12 en el grupo del gel) con psoriasis del cuero cabelludo. Al inicio, los grupos de tratamiento eran similares en cuanto a edad, pero con más mujeres en el grupo de propionato de clobetasol en gel que en el grupo del champú. Se ofrece más datos demográficos y de inicio en la Tabla 1.

### Seguridad

- Supresión del eje HPA**  
Definiendo la supresión del eje HPA a un nivel de pre-estimulación de nivel de cortisol debajo del valor normal (7 µg/dl) y un nivel post-estimulación menor de 20 µg/dl, se consideró que dos de 12 sujetos (16%) en el grupo propionato de clobetasol en gel tuvieron supresión, versus ninguno en el grupo del champú. Se ofrecen más datos pre y post-estimulación en la Tabla 2. En la semana 1, se observó una diferencia significativa ( $p < 0.05$ ) en favor del champú tanto en la pre-estimulación como la post-estimulación de niveles medios de cortisol (Figura 1). En ese punto, propionato de clobetasol en gel indujo una disminución de los niveles de pre-estimulación, mientras que no se observó disminución en el grupo del champú.
- Atrofofogenia**  
No se observaron casos de telangiectasia o de atrofia cutánea medida clínicamente en ninguno de los sujetos a lo largo del estudio. No obstante, tras 4 semanas de resultados de tratamiento de medidas por ultrasonido del grosor cutáneo se observó una diferencia significativa ( $p \leq 0.025$ ) en el grosor cutáneo a favor de propionato de clobetasol champú (Figura 2);
- Tolerancia ocular**  
No se observaron cambios clínicamente significativos en la PIO durante el estudio en ninguno de los grupos, ni hubo cambios clínicamente significativos en los resultados del examen por lámpara de hendidura. Los investigadores valoraron la tolerancia ocular global como "aceptable" para todos los sujetos. Los sujetos tratados con champú no informaron de sensación de quemazón o picor en los ojos.

### Seguridad global

- De los 14 acontecimientos adversos registrados durante el estudio, sólo 3 estuvieron posiblemente o probablemente relacionados con el tratamiento: Un caso de foliculitis leve del cuero cabelludo en cada grupo de tratamiento y un caso de acné leve en la frente, en el grupo propionato de clobetasol gel.

### Eficacia

- Ambas formulaciones de propionato de clobetasol tuvieron un impacto similar en el índice DSS. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las 2 formulaciones. Los resultados están ilustrados en la Figura 3.

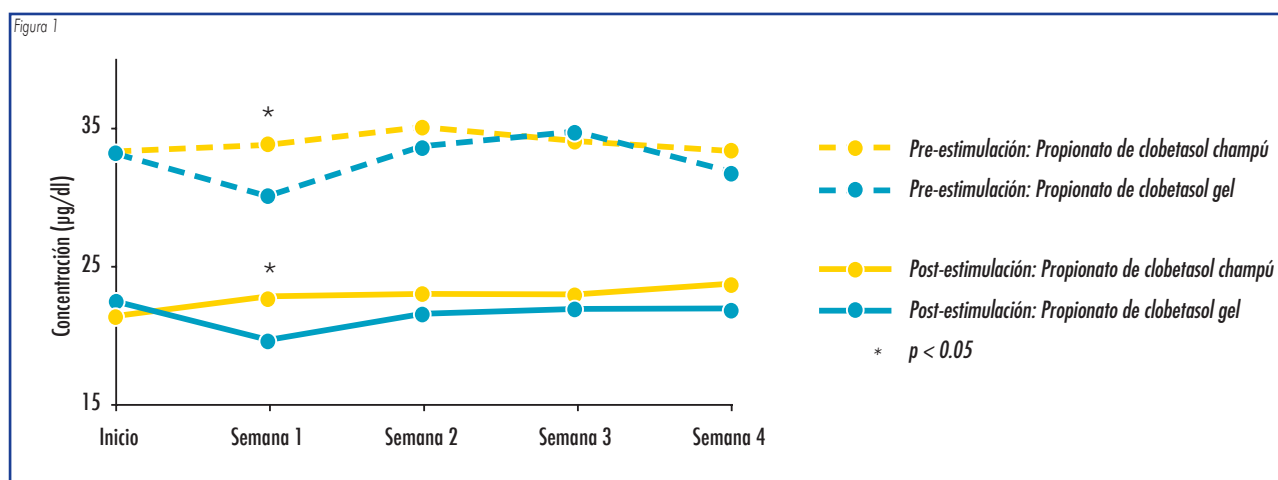
### CARACTERÍSTICAS AL INICIO

	CLOBETASOL PROPIONATO CHAMPÚ (N = 14)	CLOBETASOL PROPIONATO GEL (N = 12)
Media Edad (años), ± DE	38 ± 9	30 ± 10
Sexo N(%)		
Mujeres	3 (21)	8 (67)
Hombres	11 (79)	4 (33)
DSS, Media ± DE	5.8 ± 1.5	4.7 ± 0.9
Porcentaje de área de cuero cabelludo afectado, Media ± DE	73 ± 28	53 ± 21

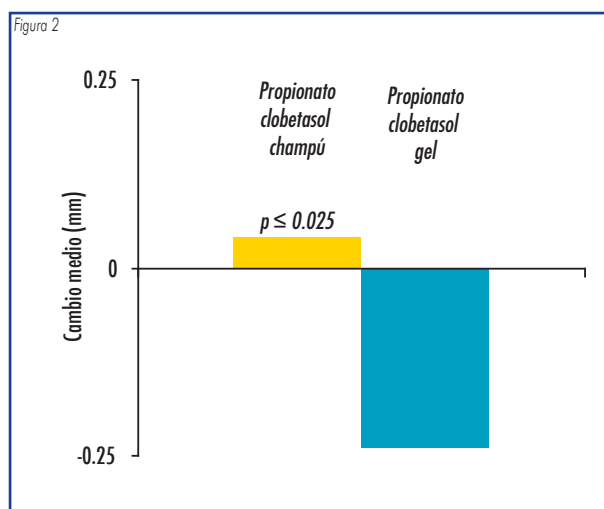
### VALORES FUERA DE LO NORMAL PRE Y POST-ESTIMULACIÓN DE NIVELES DE CORTISOL EN SANGRE

	CLOBETASOL PROPIONATO CHAMPÚ (N = 14)	CLOBETASOL PROPIONATO GEL (N = 12)
<b>Baja pre-estimulación de cortisol en sangre</b> (Nº de sujetos; valor en µg/dl)		
Inicio	0	0
Semana 1	0	0
Semana 2	0	1 (4.3)
Semana 3	0	0
Semana 4	0	1 (6.9)
<b>Aumento de Cortisol en sangre Post-estimulación</b> (Nº de sujetos; valor en µg/dl)		
Inicio	0	0
Semana 1	0	0
Semana 2	0	1 (18.2)
Semana 3	0	0
Semana 4	0	1 (17.3)

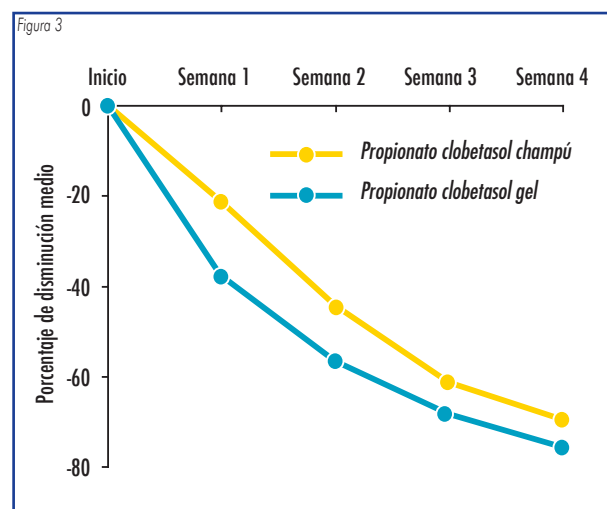
### CONCENTRACIÓN MEDIA POR MÍNIMOS CUADRADOS DE CORTISOL EN SANGRE PRE Y POST-ESTIMULACIÓN



### GROSOR DE LA PIEL TRAS 4 SEMANAS DE TRATAMIENTO COMPARADO CON INICIO



### PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN MEDIO DEL ÍNDICE DSS



## CONCLUSIONES

- La formulación en champú de propionato de clobetasol no llevó a ninguna supresión del eje HPA o atrofia cutánea. Por el contrario, la formulación en gel llevó a la supresión del eje HPA y a una reducción significativa del grosor cutáneo.
- Ninguna de las formulaciones tuvo impacto en la seguridad ocular.
- Pese a su aplicación de breve contacto, el propionato de clobetasol en champú mostró eficacia similar a propionato de clobetasol en gel.
- La nueva formulación de propionato de clobetasol en champú de breve contacto puede considerarse la primera línea de tratamiento para la psoriasis del cuero cabelludo.

## REFERENCIAS

- Aso M. The effects of potent topical corticosteroids on adrenocortical function. *J Dermatol* 1983; 10: 145-9.
- Katz HL, Hien NT, Prower SE, Mastbaum LJ, Mooney JJ, Samson CR. Superpotent topical steroid treatment of psoriasis vulgaris—clinical efficacy and adrenal function. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 804-11.
- Walsh P, Aeling JL, Huff L, Weston WL. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis suppression by superpotent topical steroids. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 501-3.
- Lubach D, Rath J, Kietzmann M. Steroid-induced dermal thinning: discontinuous application of clobetasol-17-propionate ointment. *Dermatology* 1992; 185: 44-8.
- Korting HC, Unholzer A, Schafer-Korting M, Tausch I, Gassmueller J, Nietsch KH. Different skin thinning potential of equipotent medium-strength glucocorticoids. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15: 85-91.
- Panda A, Sood NN, Agarwal LP. Corticosteroid induced glaucoma and cataract. *Indian J Ophthalmol* 1981 Dec; 29(4): 377-9.
- Pleyer U, Sherif Z. Corticosteroids in ophthalmology. *Ernst Schering Res Found Workshop*. 2002; 40: 65-81.