

ÁCIDO AMINOLEVULÍNICO GEL EN TERAPIA FOTODINÁMICA

Díez de Celis C, Moreno Perulero ML, Pérez Serrano R. Servicio Farmacia - GAI de Ciudad Real

Ácido aminolevulínico gel es un nuevo agente fotosensibilizador para el tratamiento de la queratosis actínica mediante terapia fotodinámica, con mayor eficacia y menor coste que metilaminolevulinato, único medicamento disponible de características similares.

INDICACIONES

Ácido aminolevulínico (AAL) está indicado en el tratamiento de la queratosis actínica (QA) de intensidad leve a moderada en la cara y el cuero cabelludo, mediante terapia fotodinámica (TFD). No está indicado en niños por falta de datos¹.

POSOLOGÍA

Se debe administrar bajo la supervisión de profesionales sanitarios con experiencia en el uso de TFD. Se presenta en forma de gel y antes de aplicarlo, se debe raspar suavemente la superficie de las lesiones, para retirar con cuidado las escamas y costras, evitando que sangren. Después se desengrasa la piel con una gasa de algodón empapada en alcohol. Con las yemas de los dedos protegidas con un guante o con una espátula se aplica una capa de gel de 1 mm de espesor, sobre las lesiones y la piel sana que las rodea, evitando zonas próximas a los ojos, fosas nasales, boca, oídos o mucosas. Se deja secar unos 10 minutos y se cubre con un vendaje oclusivo opaco. A las tres horas se retira el vendaje y se lava la zona para eliminar los restos de gel. Después se expone la zona tratada a una fuente de luz roja con una lámpara adecuada. A los tres meses se evalúan los resultados y si quedan lesiones residuales, se realiza una segunda sesión de TFD¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

AAL, después de su aplicación tópica, se metaboliza a protoporfirina IX, un compuesto fotoactivo que se acumula dentro de las células lesionadas. La protoporfirina IX se activa con luz roja de longitud de onda y energía adecuadas. En presencia de oxígeno se forman moléculas de oxígeno reactivo, que causan daños en los componentes celulares y finalmente las células con QA se destruyen¹.

En estudios *in vitro*, la absorción media en la piel, después de 24 horas, fue el 0,2% de la dosis administrada, aunque no se han realizado estudios en piel humana con lesiones de QA o superficies ásperas. Tampoco existe una absorción sistémica importante, ya que las concentraciones de AAL en sangre y orina son similares antes, 3 y 24 horas después de la administración tópica del medicamento¹.

EFICACIA CLÍNICA

Se ha estudiado en dos ensayos clínicos (EC) principales en pacientes con QA. El primero es un estudio² en fase III, aleatorizado, simple ciego (para el observador) y multicéntrico, en el que participaron 571 pacientes, con edades entre 18-85 años y 4-8 lesiones de QA leve a moderada. Todos fueron tratados de forma aleatoria con AAL, metilaminolevulinato (MAL) y placebo (3:3:1), en una sesión de tratamiento o dos (si después de la primera quedaban lesiones residuales, se hacía una segunda sesión a los tres meses de la primera).

La variable principal era el porcentaje de pacientes en los que todas las lesiones de QA habían desaparecido tres meses después

del último tratamiento. Los resultados indican (análisis por intención de tratar) que el 78,2% de los pacientes tratados con AAL frente al 17,1% del grupo placebo, alcanzaron la remisión completa de las lesiones, con una diferencia del 61,1% a favor del AAL (IC 95%: 51,2%-71,0%). En un análisis por protocolo, el 79,4% de los pacientes con AAL frente al 65,3% de los pacientes con MAL alcanzaron la remisión completa de sus lesiones, con una diferencia a favor del AAL del 14,2% (IC 95%: 6,2%-22,1%). Los resultados estéticos evaluados tres meses después de la última sesión de TFD fueron insuficientes e insatisfactorios en el 7,9%, 8,1% y 18,2% y muy buenos o buenos en el 43,1%, 45,2% y 36,4% de los pacientes tratados con AAL, MAL y placebo, respectivamente.

El segundo estudio³ es un EC en fase III, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico. Se incluyeron 122 pacientes con lesiones de QA leve a moderada, que fueron tratados de forma aleatoria con AAL o placebo (2:1) en una o dos sesiones. Las características de las lesiones, pautas de tratamiento y variable principal fueron similares a las descritas en el EC anterior. Tres meses después del último tratamiento, las lesiones de QA habían desaparecido completamente en el 66% de los pacientes con AAL frente al 12,5% del grupo placebo, con una diferencia a favor del AAL del 53,8% (IC 95%: 39,2%-68,3%). Los resultados estéticos evaluados 12 semanas después de la última sesión de TFD fueron insuficientes e insatisfactorios en el 3,8% y 22,5% y muy buenos o buenos en el 47,6% y 25,0% de los pacientes tratados con AAL y placebo, respectivamente.

En los dos estudios se utilizaron lámparas de espectro estrecho y de espectro más amplio y continuo. En todos los casos, las lámparas de espectro estrecho se asociaron con mayores porcentajes de pacientes con remisión completa de las lesiones. También se vio con estas lámparas mayor incidencia e intensidad de complicaciones como dolor y eritema en la zona de aplicación⁴.

El seguimiento⁵ a largo plazo de los pacientes procedentes de los dos estudios pivotaes en fase III, muestra que el 47 y 36% de los pacientes tratados con AAL y MAL, respectivamente, mantenían la remisión completa de las lesiones 12 meses después de finalizar la TFD, con una diferencia favorable, aunque no significativa, para AAL.

SEGURIDAD

En 357 pacientes tratados con TFD y AAL, como agente fotosensibilizador, casi el 90% presentaron reacciones locales cutáneas en el lugar de aplicación, previsibles si tenemos en cuenta que el principio de la terapia fotodinámica se basa en los efectos foto-tóxicos de la protoporfirina IX, que se sintetiza a partir del AAL. Los signos y síntomas más frecuentes fueron irritación, eritema, dolor y edema en la zona de aplicación. Suelen ser de carácter leve a moderado, pero su incidencia e intensidad aumenta cuando se usan lámparas de espectro reducido. Se producen durante la TFD o poco después (entre uno y cuatro días), aunque a veces pueden persistir durante una, dos semanas o más. Otras reacciones adversas frecuentes (1-10%) son cefaleas y la aparición de vesículas, parestesia, hiperalgesia, erosión y calor en el lugar de aplicación^{1,4}.

El perfil de seguridad de AAL y MAL parece similar^{1,6}. En los dos casos, las reacciones locales y el dolor en la zona tratada son los efectos adversos más frecuentes².

Precauciones: AAL no se debe aplicar en pacientes alérgicos al cacahuete o soja¹.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La QA es una enfermedad de la piel que cursa con lesiones malignas intraepiteliales causadas por exposición excesiva a radiación solar. El tratamiento se puede dirigir hacia lesiones únicas o aisladas (técnicas quirúrgicas o ablativas) y áreas completas o zonas con lesiones múltiples, con tratamientos tópicos (diclofenaco, imiquimod, ingenol mebutato) o TFD con un agente fotosensibilizador. El tratamiento más adecuado depende de la complejidad del procedimiento, familiaridad del médico con la técnica y factores relacionados con el paciente^{7,8}.

La TFD es un procedimiento complejo, pero no hay dudas sobre su eficacia y beneficios estéticos, como se refleja en las guías clínicas^{9,12} y en una revisión Cochrane¹³ reciente.

En relación con la fuente de luz, los resultados son mejores si se

utilizan lámparas de espectro más estrecho, aunque también producen más dolor durante la irradiación^{4,14}.

Respecto al agente fotosensibilizador, actualmente están comercializados MAL y AAL. Los estudios comparativos previos se realizaron en una población muy reducida, con resultados controvertidos en la diferencia de eficacia, y mayor dolor con AAL frente a MAL, en la mayor parte de los casos^{15,16}. Sin embargo, la eficacia de AAL frente a MAL ha sido mayor en un EC reciente², con una percepción del dolor similar entre ambos. Otro aspecto diferencial es la formulación galénica. MAL se presenta en forma de crema y AAL como un gel (nanoemulsión). Este último parece que penetra mejor en la piel, alcanzando una concentración mayor en las células lesionadas, según estudios realizados con animales¹⁴.

CONCLUSIONES

1. AAL es un nuevo agente fotosensibilizador, con mayor eficacia y menor coste que MAL, único fármaco disponible hasta el momento, para el tratamiento de queratosis actínica por TFD.
2. El perfil de seguridad de AAL y MAL parece similar. En los dos casos, las reacciones locales y el dolor en la zona tratada son los efectos adversos más frecuentes.

Presentaciones: Ameluz® 78 mg/g gel tubo de 2 g (268,67 €).

Grupo terapéutico: L01XD. Sensibilizadores usados en terapia fotodinámica y radiación.

Condiciones de dispensación: Receta Médica por Dermatólogos (Diagnóstico Hospitalario).

COSTE TRATAMIENTO POR GRAMO (Crema/Gel)

Metilaminolevulinato 1 g.	144 €
Ácido aminolevulínico 1 g.	134 €

Fuente: Nomenclador de Facturación junio 2014.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Ameluz® Laboratorio Allergan. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002204/WC500120044.pdf.
2. Dirschka T et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a multicentre, randomized, observer-blind phase [11 study in comparison with a registered methyl-5-aminolaevulinate cream and placebo. *Br J Dermatol* 2012; 166: 137-46.
3. Szeimies RM et al. Photodynamic therapy with BF-200 ALA for the treatment of actinic keratosis: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Br J Dermatol* 2010; 163: 386-94.
4. Tzogani K et al. The European Medicines Agency approval of 5-aminolaevulinic acid (Ameluz) for the treatment of actinic keratosis of mild to moderate intensity on the face and scalp. *Journal of Dermatological Treatment* 2014; 25: 371-4.
5. Dirschka T et al. Long-term (6 and 12 months) follow-up of two prospective, randomized, controlled phase III trials of photodynamic therapy with BF-200 ALA and methyl aminolaevulinate for the treatment of actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2013; 168: 825-36.
6. Ficha técnica Metvix®. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64968/FT_64968.pdf.
7. Berman B et al. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 1: Overview and investigational topical agents. *Cutis* 2012; 89: 241-50.
8. Berman B et al. What is the role of field-directed therapy in the treatment of actinic keratosis? Part 2: Commonly used field-directed and lesion-directed therapies. *Cutis* 2012; 89: 294-301.
9. De Berker D et al. Guidelines for the management of actinic keratoses. *British Journal of Dermatology* 2007; 156: 222-30.
10. Stockfleth E et al. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008; 18: 651-9.
11. Del Rosso JQ. Current Regimens and Guideline Implications for the Treatment of Actinic Keratosis: Proceedings of a Clinical Roundtable at the 2011 Winter Clinical Dermatology Conference. *Cutis* 2011; 88: 1-8.
12. Martin G. The Impact of the Current United States Guidelines on the Management of Actinic Keratosis Is It Time for an Update? *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 2010; 3: 20-5.
13. Gupta AK et al. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art No.: CD004415.DÚL: 10.1002/14651858.CD004415.pub2.
14. Hauschild A. Photodynamic therapy for actinic keratoses: procedure matters? *Br J Dermatol* 2011; 166: 3-6.
15. Moloney FJ et al. Randomized, double-blind, prospective study to compare topical 5-aminolaevulinic acid methylester with 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratosis. *Br J Dermatol* 2007; 157: 87-91.
16. Gholam P et al. Treatment with 5-aminolaevulinic acid methylester is less painful than treatment with 5-aminolaevulinic acid nanoemulsion in topical photodynamic therapy for actinic keratoses. *Dermatology* 2011; 222: 358-62.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Lara García-Escribano S, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012