

## Formulación de sirolimus tópico al 0,4% para el tratamiento de angiofibromas faciales

### Topical sirolimus 0.4% formulation for treatment of facial angiofibromas

Sr. Director:

El complejo de la esclerosis tuberosa (TSC) es un trastorno neurocutáneo de transmisión autosómica dominante caracterizado por el desarrollo multisistémico de tumoraciones hamartomatosas. Los genes supresores tumorales TSC1 y TSC2 codifican las proteínas hamartina y tuberina, respectivamente, las cuales forman un complejo que inhibe la molécula diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), una cinasa implicada en la regulación del ciclo celular. Mutaciones en los genes TSC1 o TSC2 producen una disregulación del mTOR, provocando una proliferación celular descontrolada<sup>1</sup>. El diagnóstico del TSC es clínico y su expresión y gravedad presentan una gran variabilidad interindividual<sup>2</sup>.

Los angiofibromas faciales son tumoraciones benignas que asientan en la región facial de hasta el 80% de los pacientes. Representan uno de los criterios mayores para el diagnóstico del TSC y motivan importantes repercusiones psicológicas debido a la importante disrupción estética que producen y a su temprana aparición (entre los 2 y 5 años de edad).

Clásicamente, para el tratamiento de los angiofibromas han sido utilizadas diversas técnicas invasivas (crioterapia, dermoabrasión, electrocoagulación, *peelings* químicos, láser de colorante pulsado y cirugía) con resultados dispares y no estando exentas de complicaciones ni efectos adversos.

Sirolimus, clásicamente conocido como rapamicina, es una lactona macrocíclica originalmente producida por *S. hygroscopicus* e inicialmente identificada como agente antifúngico. Posteriormente se descubrió que poseía una potente actividad inmunosupresora, por lo que comenzó a usarse para evitar el rechazo en el trasplante renal. Sirolimus se une a la proteína citosólica específica FKPB-12 para formar el complejo FKPB 12-sirolimus, que inhibe la activación del mTOR. Esto produce la inhibición de la activación de los linfocitos a través del bloqueo de varias rutas específicas de transducción de señales<sup>3</sup>. Por otro lado, sirolimus posee un efecto inhibidor del VEGF y del ciclo celular, lo que explica su utilidad como agente antineoplásico al inhibir la angiogénesis y la proliferación de células tumorales<sup>4</sup>. Estas propiedades han promovido su uso en diferentes neoplasias como los angiomiolipomas viscerales, la linfangioleiomiomatosis o los angiofibromas faciales asociados al TSC<sup>5</sup>. Debido a sus potenciales efectos adversos, su utilización sistémica en pacientes con angiofibromas faciales no asociados a otros tumores no estaría justificada, por lo que la administración tópica de sirolimus podría constituir una alternativa efectiva y segura para estos pacientes.

Basándonos en un modelo animal<sup>5</sup> y con los datos de seguridad aportados en un ensayo clínico realizado en pacientes con psoriasis<sup>6</sup> se comenzó a elaborar como fórmula magistral una pomada de sirolimus al 0,4% una vez aprobado su uso *off-label*.

Para la elaboración en campana de flujo laminar vertical de 20g de pomada de sirolimus al 0,4%, se utilizaron 40 comprimidos de sirolimus de 2 mg (Rapamune®), los cuales se trituraron y tamizaron hasta obtener polvo fino. A este se añadió vaselina líquida hasta formar una pasta y posteriormente se completó la fórmula con vaselina filante. La pomada se reenvasó en tarros de pomada y se conservó a temperatura ambiente protegida de la luz, asignándole 2 meses de caducidad al envase<sup>5,6</sup>.

En el ensayo llevado a cabo por Omerod et al.<sup>6</sup>, 3 pacientes presentaron una notable irritación local en la zona donde la pomada fue aplicada y esta se atribuyó al alcohol, vehículo usado para la elaboración de la fórmula. Con el fin de intentar evitar efectos adversos locales de este tipo, para la elaboración de nuestra fórmula nos basamos en un modelo animal en el que el vehículo empleado fue vaselina.

En nuestro hospital, la fórmula magistral de sirolimus tópico al 0,4% se elabora desde febrero de 2009 a petición del servicio de dermatología. Al inicio del tratamiento, los pacientes fueron informados acerca de la conservación (temperatura ambiente), modo de administración (utilización de guantes y aplicación nocturna por riesgo de fototoxicidad evitando mucosas y heridas) y posibles efectos adversos potenciales (irritación local y disminución de la cicatrización). Hasta la fecha, 12 pacientes con angiofibromas faciales se encuentran en tratamiento con una aplicación al día, 3 veces por semana. La efectividad se valoró clínicamente por el servicio de dermatología, objetivándose en todos los casos una importante mejoría del grado de eritema, tamaño y extensión de las lesiones. La fórmula ha sido bien tolerada sin efectos adversos locales ni sistémicos.

Recientemente se han publicado 3 casos aislados de angiofibromas faciales tratados tópicamente con sirolimus. Haemel et al.<sup>7</sup> también empleó vaselina para la preparación de la pomada mientras Kaufman et al.<sup>8</sup> utilizó una crema hidratante comercializada (Eucerin®) para vehicular el sirolimus. Ambos estudios apoyan la efectividad y seguridad de la fórmula.

Hasta el momento, los principales inconvenientes para su formulación han sido el coste y las características organolépticas finales de la pomada, ambos debidos a la utilización de los comprimidos comerciales de sirolimus de 2 mg para la elaboración de la fórmula. Por tratarse de la única alternativa, el ineludible empleo de estos comprimidos no solo ha encarecido la fórmula, sino que además ha sido imposible evitar la textura granulosa del preparado final. No obstante, aunque este hecho no ha supuesto ningún inconveniente para los pacientes, quizás haya podido dificultar en cierta medida la aplicación de la pomada. Actualmente es posible adquirir sirolimus como producto en España a través de Acofarma S.C.L. Partiendo de este producto como principio activo, esperamos mejorar las características organolépticas de la fórmula magistral al lograr la eliminación tanto de los excipientes como de los restos de cubierta, que ni con el tamizado de los comprimidos se conseguían excluir. En cuanto al coste, hay importantes diferencias de precio entre la especialidad hasta ahora utilizada y el producto recientemente disponible. El coste anual por paciente que esta

terapia ha supuesto para nuestro hospital es de unos 1.733 euros. Con el empleo de sirolimus producto, se estima que el coste anual por paciente descienda a unos 130 euros, lo que supondrá un ahorro anual de unos 1.600 euros por paciente.

En conclusión, la formulación de sirolimus tópico al 0,4% se presenta como una alternativa segura y efectiva para el tratamiento de los angiofibromas faciales en pacientes con TSC. La adquisición de sirolimus como producto supondrá la consecución de una relación coste-beneficio más favorable, y todo ello puede hacer que su empleo se generalice en nuestro país.

Sin embargo, se necesitan estudios controlados y aleatorizados que permitan conseguir una adecuada formulación tópica y posología del preparado, así como establecer su eficacia y seguridad a medio-largo plazo.

## Bibliografía

1. Sampson JR. Therapeutic targeting of mTOR in tuberous sclerosis. *Biochem Soc Trans.* 2009;37:259-64.
2. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Józwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:189-202.
3. Ficha técnica Rapamune®. Disponible en: <http://sinaem4.agedm.es/consaem/fichas/rapamune.doc>
4. Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic

- tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med.* 2002;8: 128-35.
5. Rautkys A, Lee N, Lee L, Dabora SL. Topical rapamycin inhibits tuberous sclerosis tumor growth in a nude mouse model. *BMC Dermatol.* 2008;28:1.
  6. Omerod AD, Shah SA, Copeland P, Omar G, Winfield A. Treatment of psoriasis with double-sirolimus: Preclinical development and a randomized, double-blind trial. *Br J Dermatol.* 2005;152: 758-64.
  7. Haemel AK, O'Brian AL, Teng JM. Topical rapamycin: a novel approach to facial angiofibromas in tuberous sclerosis. *Arch Dermatol.* 2010;146:715-8.
  8. Kaufman McNamara E, Curtis AR, Fleischer Jr AB. Successful treatment of angiofibromata of tuberous sclerosis complex with rapamycin. *J Dermatolog Treat.* 2010 [consultado 1 Ago 2010]. Disponible en: <http://www.informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/09546634.2010.489598>

I. Cuevas Asencio<sup>a,\*</sup>, R. Albornoz López<sup>a</sup>, R. Salido Vallejo<sup>b</sup> y M. Reyes Malia<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España*

<sup>b</sup> *Servicio de Dermatología y Venereología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [irenicu.82@hotmail.com](mailto:irenicu.82@hotmail.com) (I. Cuevas Asencio).

doi:10.1016/j.farma.2011.09.006

## Utilización de romiplostim para el tratamiento de púrpura trombocitopénica inmune en un hospital de tercer nivel<sup>☆</sup>

### Romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenic purpura at a tertiary hospital

#### Introducción

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es una alteración autoinmune caracterizada por una destrucción plaquetaria mediada por anticuerpos<sup>1</sup>. El recuento de plaquetas (RP) en los pacientes con PTI suele presentar valores inferiores a  $50 \times 10^9/l$ , con el consiguiente riesgo de hemorragia.

Los tratamientos disponibles actualmente, como la esplenectomía, los corticosteroides e inmunoglobulinas, reducen la destrucción de las plaquetas mediante un mecanismo de modulación del sistema inmunitario. Sin embargo, recientemente se ha indicado que en la PTI también estaría implicado un mecanismo alterado en la producción de las mismas<sup>1,2</sup>.

Este hecho ha motivado a buscar nuevas estrategias dirigidas a potenciar la producción plaquetaria más que en modular el sistema inmunitario<sup>1,3,4</sup>.

Romiplostim es un péptido que señala y activa las rutas de transcripción intracelular a través del receptor de trombopoyetina para aumentar la producción de plaquetas<sup>3,5</sup>.

En estudios previos se concluyó que romiplostim es comparativamente favorable en relación con otras terapias contra la PTI. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea, fatiga, epistaxis, artralgias y ptequias. Los más graves fueron sangrado, episodios tromboembólicos, incremento de reticulina medular y neoplasias<sup>1,3-5</sup>.

Romiplostim fue aprobado en España en 2009 para aquellos pacientes adultos esplenectomizados con PTI crónica resistentes a otros tratamientos y como tratamiento de segunda línea en pacientes no esplenectomizados en los que la cirugía está contraindicada<sup>5</sup>.

Recientemente se ha aprobado el trombopag, agonista del receptor de trombopoyetina que se administra por vía oral, a diferencia de romiplostim que se administra por vía subcutánea. Ambos son bien tolerados y con un perfil de seguridad a corto plazo favorable pues con inmunosupresores ni aumentan el riesgo de infecciones<sup>6</sup>.

El objetivo de este estudio es describir la experiencia del uso de romiplostim en pacientes que no responden a los tratamientos de primera línea en nuestro centro, ya que no hay recomendaciones estándares de tratamiento en pacientes resistentes a esplenectomía.

<sup>☆</sup> Parte de este trabajo ha sido comunicado previamente en el 39<sup>th</sup> European Symposium on Clinical Pharmacy. Lyon 2010.