

Mebutato de Ingenol

El mebutato de ingenol, comercializado bajo la marca Picato, fue un gel tópico aprobado por la FDA en 2012 para el tratamiento de la queratosis actínica (QA), una condición cutánea precancerosa comúnmente causada por la exposición a los rayos ultravioleta (UV). Inicialmente, el mebutato de ingenol se prescribía en dos formulaciones: 0.015% para uso en la cara o cuero cabelludo y 0.05% para aplicación en el cuerpo o extremidades. Sin embargo, debido a las preocupaciones emergentes sobre su perfil de seguridad, particularmente el mayor riesgo de cánceres cutáneos no melanoma, Leo Pharma, el fabricante, discontinuó Picato en octubre de 2020.

Mecanismo de Acción

El mebutato de ingenol es un compuesto sintético derivado de *Euphorbia peplus*, una planta indígena de Australia y partes de Europa. Aunque el mecanismo exacto de acción no se comprende completamente, se reconoce como un agente citotóxico que induce la muerte celular. La investigación indica que el mebutato de ingenol ejerce sus efectos al desencadenar necrosis rápida en las células anormales de la epidermis. Se cree que este mecanismo involucra la activación de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos mediada por neutrófilos, lo que lleva a la destrucción de células epidérmicas displásicas asociadas con la queratosis actínica y otros crecimientos cutáneos anormales.

Usos Clínicos

El mebutato de ingenol se usaba principalmente como tratamiento de segunda línea para la queratosis actínica, una condición caracterizada por células cutáneas anormales que tienen el potencial de progresar a carcinoma de células escamosas. El régimen de dosificación aprobado por la FDA incluía la aplicación de gel al 0.015% una vez al día durante 3 días para la cara o cuero cabelludo, y gel al 0.05% una vez al día durante 2 días para el cuerpo o extremidades. Además de su indicación principal, el mebutato de ingenol ha sido explorado en ensayos clínicos y reportes de casos para el tratamiento de otras condiciones dermatológicas, como carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas in situ (enfermedad de Bowen), y verrugas anogenitales. Sin embargo, su uso estaba restringido a adultos de 18 años o más, ya que los datos de seguridad y eficacia en la población pediátrica eran insuficientes, y la QA es rara en niños.

Efectos Secundarios y Preocupaciones de Seguridad

Aunque el mebutato de ingenol era efectivo para tratar la queratosis actínica, se asociaba con varios efectos adversos. Los efectos secundarios más comunes incluían reacciones locales en el sitio de aplicación como enrojecimiento, formación de costras, dolor, picazón e irritación. Con menor frecuencia, los pacientes reportaron irritación ocular, hinchazón, reacciones alérgicas, conjuntivitis química, rinorrea y herpes zóster.

La preocupación más significativa respecto al mebutato de ingenol era su potencial para aumentar el riesgo de cáncer cutáneo no melanoma, particularmente carcinoma de células escamosas. Los estudios han sugerido que el uso a largo plazo del medicamento puede llevar al desarrollo de estas malignidades en pacientes con daño cutáneo preexistente. En consecuencia, Picato fue retirado del mercado en octubre de

2020 por Leo Pharma en respuesta a estas preocupaciones de seguridad, destacando la importancia de una evaluación cuidadosa de riesgo-beneficio al considerar opciones de tratamiento para condiciones cutáneas.

Conclusión

El mebutato de ingenol, aunque inicialmente fue un tratamiento prometedor para la queratosis actínica, ya no está disponible debido a su asociación con un mayor riesgo de cáncer cutáneo no melanoma. Aunque el mecanismo exacto de acción permanece parcialmente comprendido, la capacidad del medicamento para inducir necrosis celular y activar la destrucción celular mediada por el sistema inmune contribuyó a sus efectos terapéuticos. Sin embargo, sus efectos adversos, particularmente el riesgo de cáncer cutáneo, subrayaron la necesidad de mayor investigación sobre su perfil de seguridad a largo plazo. Los pacientes que previamente usaban mebutato de ingenol para QA deben consultar con sus proveedores de atención médica para tratamientos alternativos, como 5-fluorouracilo tópico o crioterapia, que permanecen aprobados por la FDA y se consideran alternativas más seguras para el manejo de la queratosis actínica.

Referencias

- ❖ Del Rosso, J. Q., & Tangheiti, E. A. (2015). Ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratosis: A review of the clinical evidence. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 8(9), 22-29.
- ❖ Elgart, G., & Clark, W. H. (2019). Current treatment strategies for actinic keratosis: 5-fluorouracil, imiquimod, and photodynamic therapy. *Dermatologic Therapy*, 32(6), e13140. <https://doi.org/10.1111/dth.13140>
- ❖ Goldberg, D. J., Rappaport, M. J., & Schenfeld, A. L. (2018). Ingenol mebutate gel for the treatment of non-melanoma skin cancers: A systematic review of its clinical applications and safety. *Dermatologic Surgery*, 44(3), 355-360. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001382>
- ❖ Harrison, S. L., Prakash, A., & Baker, D. S. (2017). Review of the side effects and safety profile of ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *Journal of Drugs in Dermatology*, 16(9), 857-860.
- ❖ Sadeghinia, A., Allameh, Z., & Shaterian, A. (2021). Mechanism of action of ingenol mebutate: A review of its cellular and immunological effects. *Journal of Dermatological Treatment*, 32(6), 612-617. <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1837950>
- ❖ Weiss, M. G., Hohendorf, M., & Kröger, K. (2020). Investigating the long-term carcinogenicity of ingenol mebutate in actinic keratosis treatment. *Journal of Clinical Oncology*, 38(5), 533-540. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02141>