

Estudio comparativo entre 5-fluorouracilo a 0.5% en liposomas y 5-fluorouracilo a 5%, crema en tratamiento de queratosis actínica

Comparative study between 5-fluorouracil 0.5% in liposome encapsulated and 5-fluorouracil 5%, cream in actinic keratoses treatment

Luciano Domínguez Soto*, María Teresa Hojyo*, Nixma Eljure**, Viviana A. Ranone***, Miguel Garibay Valencia****, Víctor Fortuño Cordova****

*Hospital "Dr. Manuel Gea González", México, D.F.

**Instituto Dermatológico de Yucatán, Mérida

***Hospital de Oncología "María Curie", Buenos Aires, Argentina

****Departamento de Investigación Valeant Farmacéutica, México.

Fecha de aceptación: mayo 2010

RESUMEN

ANTECEDENTES: Las queratosis actínicas son lesiones precancerosas relacionadas con exposición solar crónica. Uno de los tratamientos más eficaces es la crema de 5-fluorouracilo (5-FU).

OBJETIVOS: Estudio comparativo en queratosis actínicas para evaluar la formulación de crema de 5-fluorouracilo a 0.5% encapsulado en liposomas, aplicada una o dos veces al día, o crema de 5-FU.

MATERIAL Y MÉTODOS: Pacientes mayores de 35 años con diagnóstico clínico de queratosis actínica confirmado por biopsia. Se asignaron a tres grupos de tratamiento: Grupo A, 5-fluorouracilo liposomal a 0.5% por la mañana, y por la noche placebo; Grupo B, 5-fluorouracilo liposomal a 0.5% por la mañana y por la noche; y Grupo C, 5-fluorouracilo a 5% crema por la mañana y por la noche, durante 4 semanas. Se evaluó a los pacientes semanalmente durante 4 semanas, y a la séptima después del inicio del tratamiento.

RESULTADOS: De 122 pacientes, sólo 120 fueron evaluables. En el grupo A se incluyó a 40 pacientes; en el B, a 38; y en el C, a 42. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características demográficas o tipo de piel entre los grupos. La desaparición de la lesión a las 7 semanas de tratamiento se observó en el grupo A en 27 de 40 (67.50%); en el grupo B, en 24 de 38 (63.15%); y en el C, en 33 de 42 (78.50%). No se reportaron eventos adversos que obligaran a suspender el tratamiento.

CONCLUSIONES: Los resultados muestran una tendencia a que la aplicación del 5-fluorouracilo liposomal a 0.5% una vez al día es similar a la formulación de crema a 5% dos veces al día en el tratamiento de la queratosis actínica para obtener la resolución histológica de la lesión.

PALABRAS CLAVE: 5-fluorouracilo, 5-fluorouracilo liposomal, queratosis actínica

ABSTRACT

BACKGROUND: Actinic keratoses are premalignant lesions related to chronic sun damage. One of the most effective treatments is the 5% 5-fluorouracil (5-FU) cream.

OBJECTIVES: A comparative study in actinic keratoses to evaluate 0.5% liposomal 5-fluorouracil once or twice a day, or 5% 5-FU cream once a day.

MATERIAL AND METHODS: Patients >35 year-old with clinical diagnosis of actinic keratoses confirmed by biopsy were assigned to one of three treatment groups: Group A, 0.5% liposomal 5-fluorouracil at morning and a placebo at night; Group B, 0.5% liposomal 5-fluorouracil at morning and night; and Group C, 5-fluorouracil 5% cream at morning and night for 4 weeks. Patients were evaluated weekly for 4 weeks and at the 7th week.

RESULTS: 120 patients completed the study: 40 in Group A, 38 in Group B and 42 in Group C. There were no statistical differences in demographic characteristics nor skin type among the 3 groups. Lesion disappearance at 7 weeks was observed in 27 out of 40 (67.50%) in Group A; 24 out of 38 (63.15%) in Group B; and 33 out of 42 (78.50%) in Group C. No severe adverse events were registered.

CONCLUSIONS: Results showed a trend that 0.5% liposomal 5-fluorouracil once a day is similar to 5-fluorouracil 5% cream twice a day in the treatment of actinic keratoses with clinical and histological remission of the lesion.

KEYWORDS: 5-fluorouracil, liposomal 5-fluorouracil, actinic keratoses

CORRESPONDENCIA

Luciano Domínguez ■ dermagea@gmail.com
Hospital General "Dr. Manuel Gea González",
SSA. Calzada de Tlalpan 4800, México, D.F.,
14080

Introducción

La queratosis actínica se caracteriza por lesiones (máculas o placas) amarillentas o eritematosas, mal definidas, de forma irregular y pequeñas, en zonas expuestas al sol. Por lo general se presentan en pacientes de piel blanca, de mediana edad o mayores, con antecedentes de exposición crónica a la luz solar. Estas lesiones pueden evolucionar a carcinoma de células escamosas. Clínicamente se clasifican como:

Regulares: máculas o placas eritematosas, amarillentas, con descamación, mal definidas, de forma irregular y con un diámetro de 1 a 5 mm.¹⁻³

Hiperqueratósica: máculas o placas eritematosas, amarillentas, con superficie hiperqueratósica, mal definidas, de forma irregular, de 1 a 5 mm de diámetro.¹⁻³

Pigmentadas: máculas o placas bien definidas, con descamación, de color café que parecen léntigo solar y se confunden con queratosis seborreica, nevos melanocíticos o melanoma maligno temprano.⁴

Verrugosa: neoformaciones parecidas a verrugas del color de la piel.

Placas atróficas: placas con descamación moderada sobre piel muy delgada y brillante.

Liquenoides: neoformaciones violáceas bien definidas con líneas blanquecinas finas en la superficie.

Queilitis actínica: áreas rugosas con descamación de color rojo con induración, fisuras y úlceras en las comisuras de los labios.¹⁻³

Cuerno cutáneo: protuberancia hipertrófica en forma de cono que crece desde la superficie de la piel, con lesiones de queratosis actínica de 19 a 37% de los casos.^{1,3,5,6}

La incidencia de lesiones malignas y premalignas de la piel, incluso queratosis actínica, asociadas a la exposición al sol, se incrementó de 3 a 8% desde 1960.^{2,7-10} La proporción de adultos con al menos una lesión de queratosis actínica es menor en países de clima templado del hemisferio norte (11 a 26%), y mayor en los países cercanos al Ecuador (40 a 60%).^{2,10,11} La prevalencia en hombres es mayor que en mujeres en Estados Unidos (26.5 contra 10.2%), Reino Unido (15 contra 6%) y Australia (55 contra 37%).¹²⁻¹⁴ Las personas con piel blanca corren seis veces más riesgo de desarrollar queratosis actínica que las de piel más oscura.¹⁵

El riesgo de queratosis actínica aumenta en el sujeto de edad avanzada, 10% en la tercera década de la vida y hasta más de 90% en mayores de 80 años.^{3,16} Los pacientes con alteraciones genéticas (albinismo autosómico recesivo hereditario tipos 1 y 2, y xeroderma pigmentoso) pueden desarrollar lesiones de queratosis actínica en edad tem-

prana.¹⁷⁻²⁰ La queratosis actínica tiene mayor prevalencia en personas que viven en latitudes bajas, con inestabilidad genética del ADN y deficiencia de melanina.¹⁷⁻²⁰

La causa principal de queratosis actínica se vincula a exposición crónica a rayos ultravioleta (UV), sobre todo al tipo B UVB (290 nm a 320 nm);^(21,22) la exposición crónica causa mutaciones del gen p53, localizado en el cromosoma 17p132. Esta mutación favorece la perpetuación y expansión clonal de los queratinocitos con daño en el ADN, lo que origina queratosis actínica.²³⁻²⁵

El diagnóstico se realiza sobre todo por antecedentes del paciente y hallazgos clínicos. En los antecedentes están piel blanca, sexo masculino, mayor de 40 años y exposición a radiación solar sin protección desde la infancia.¹⁷⁻²⁰

En la exploración física se pueden encontrar lesiones únicas o múltiples en áreas del cuerpo expuestas al sol (frente, áreas sin pelo en el cuero cabelludo, orejas, labio inferior, dorso de manos y antebrazos). Las lesiones pueden ser placas pequeñas (1 a 5 mm), del color de la piel, amarillentas o eritematosas, mal definidas, de forma irregular, rugosas, con descamación. Puede presentarse prurito moderado, irritación o sangrado si el paciente se rasca.

Mediante dermatoscopia, la queratosis actínica tiene un patrón semejante a una fresa, que consiste en un fondo eritematoso del rosa al rojo, con reticulación falsa, vasos ondulados en torno a los folículos pilosos y escamas blanquecinas-amarillentas con proyecciones queratósicas rodeadas de un halo blanquecino.

La biopsia de piel sólo es necesaria si el examen clínico y la dermatoscopia revelan hallazgos atípicos de queratosis actínica, y si se sospecha progresión a carcinoma de células escamosas.

Por la dificultad de predecir qué lesiones evolucionarán a carcinoma de células escamosas se recomienda tratar todas las lesiones de queratosis actínica.^{10,26} Las opciones de tratamiento se deben seleccionar de acuerdo con el número de lesiones, su tamaño, localización anatómica, cambios en el patrón de crecimiento y tratamiento previo. El objetivo del tratamiento es la destrucción total de las lesiones para reducir el riesgo de progresión a carcinoma de células escamosas, con el mejor resultado cosmético.

El 5-fluorouracilo tópico es un agente quimioterapéutico que interfiere con la síntesis de ADN y ARN, tanto en células de crecimiento rápido como en células displásicas, lo cual ocasiona su muerte. La eficacia reportada del tratamiento en pacientes que lo toleran es superior a 90%,² pero el poco apego al tratamiento (debido a los eventos adversos) se asocia a una falla de 60%.²⁷

El 5-fluorouracilo es un principio poco soluble en agua, por lo que se ideó un sistema de liberación mediante liposomas que permite una adecuada penetración, y logra concentraciones eficaces al administrar cantidades relativamente pequeñas de 5-fluorouracilo, lo que permite un éxito terapéutico con una significativa reducción en el perfil de reacciones adversas del tratamiento.^{28,29}

En un estudio piloto realizado por la doctora Viviana Ranone, en el Hospital de Oncología "Maria Curie" de Buenos Aires, Argentina, se incluyó a 30 pacientes con queratosis actínica y se les dividió en tres grupos: el Grupo A recibió 5-fluorouracilo a 0.5% liposomal 1 vez al día por 4 semanas; el Grupo B, 5-fluorouracilo a 0.5% liposomal 2 veces al día por 4 semanas; y el Grupo C, 5-fluorouracilo a 0.5% 3 veces a la semana durante 8 semanas. Se observó que los pacientes con biopsia negativa de queratosis actínica fueron 4 de 10 en el Grupo A; 8 de 10 en el Grupo B; y 4 de 10 en el Grupo C. El 5-fluorouracilo a 0.5% en liposomas se asoció a un menor índice de irritación.

El objetivo de este estudio fue comparar el 5-fluorouracilo a 0.5% liposomal en dos esquemas de tratamiento contra el 5-fluorouracilo a 5% mediante el esquema terapéutico actual, para confirmar si el 5-fluorouracilo a 0.5% liposomal disminuye el índice de irritación observado con la formulación actual sin disminuir su efecto terapéutico.

Material y métodos

Se eligió a 122 pacientes, mayores de 35 años de edad, género indistinto, de cualquier tipo de piel, con diagnóstico clínico e histopatológico de queratosis actínica en una única lesión, con dos o más queratosis actínicas que por su tamaño garantizaran persistencia después de la biopsia diagnóstica, con evidencia clínica de lesión remanente luego de realizada la biopsia, que no hubieran recibido tratamiento farmacológico o de otro tipo para dichas lesiones en el último mes, sin otra patología dérmica en las zonas por tratar, con capacidad física, psíquica o ambas de recibir el tratamiento ambulatorio y firmaran el consentimiento informado. Se les incluyó en un estudio clínico prospectivo, longitudinal, doble ciego, comparativo, controlado al azar y multicéntrico.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión se asignaron al azar a uno de tres grupos de tratamiento: Grupo A, 5-fluorouracilo liposomal a 0.5%, una aplicación diaria durante 4 semanas. Este grupo recibió 6 tubos de tratamiento, 3 matutinos de placebo y 3 vespertinos de 5-fluorouracilo liposomal a 0.5%. El Grupo B, 5-fluorouracilo liposomal a 0.5%, 2 aplicaciones diarias durante 4 semanas. Este grupo recibió 6 tubos, 3 matuti-

nos y 3 vespertinos, de 5-fluorouracilo 0.5% liposomal. Y el Grupo C, 5-fluorouracilo, crema a 5%, 2 aplicaciones diarias durante 4 semanas. Este grupo recibió 6 tubos, 3 matutinos y 3 vespertinos, de 5-fluorouracilo a 5%.

Durante el estudio no se permitieron antiinflamatorios, medicamentos sistémicos fotosensibilizantes ni agentes tópicos en las zonas en tratamiento.

Se realizó evaluación clínica completa y se estudió cada lesión en busca de eritema, edema, erosión, ulceración, formación de costras y reepitelización (*ad integrum*) como signos; en cuanto a los síntomas, fueron prurito, ardor y dolor. Se evaluaron al menos dos lesiones por paciente. En una de ellas se realizó biopsia y se confirmó el diagnóstico histopatológico; las otras lesiones debían localizarse en la misma región topográfica sobre la que se realizó el diagnóstico histopatológico. Las lesiones cumplieron con las características semiológicas de esta entidad (lesiones eritemato-escamosas, ásperas al tacto, localizadas, únicas o múltiples). Se realizó prueba de embarazo antes de la inclusión al estudio en las pacientes que su edad y actividad sexual lo ameritara. Se calculó el tamaño de cada lesión con una regla.

La biopsia se realizó con un sacabocados circular (de 3 mm de diámetro) hasta el tejido celular subcutáneo, para seccionar el tejido en la base; el tejido obtenido se fijó en formol a 10% y líquido de carnoy; se envió a estudio histopatológico con tinciones de hemalumbre de Mayer, eosina y técnica de Hotchkiss-McManus (PAS) para diagnóstico de certeza de presencia o ausencia de lesión.

El informe histopatológico se estandarizó de acuerdo con las siguientes descripciones:

Queratosis actínica hiperqueratósica: epidermis con hiperqueratosis acentuada con áreas de paraqueratosis y sectores con atrofia; queratinocitos interanexiales con poiquilocarcinosis y poiquilocitosis; dermis con elastoidosis solar e infiltrados inflamatorios linfocitarios.

Queratosis atrófica: epidermis atrófica con hiperqueratosis leve. El sector malpighiano interanexial muestra queratinocitosis con poiquilocarcinosis y en ocasiones fisuras suprabasales acantolíticas. Dermis con elastoidosis solar o infiltrados inflamatorios linfocitarios.

Sin datos de queratosis: muestra sin displasia en queratinocitos epidérmicos; en dermis persiste elastoidosis solar.

Siete días después de la toma de la biopsia, con los datos clínicos y el estudio histopatológico, las lesiones se numeraron y caracterizaron por tamaño y localización. Para evaluar cada lesión individualmente el paciente re-

cibió tratamiento en un mínimo de dos lesiones: en una de ellas se realizó la biopsia que confirmó el diagnóstico histopatológico y la otra se localizó en la misma región. Se permitió la aplicación del medicamento en otras lesiones sin sobrepasar de nueve, siempre que se encontraran en la misma región. El seguimiento de los pacientes fue semanal, hasta la semana 4 de tratamiento. En cada sesión se realizó evaluación clínica de todas las lesiones, se describieron y se determinó el grado de irritación de la piel.

Con el propósito de valorar con mayor claridad y precisión la respuesta clínica del tratamiento, se citó a los pacientes a la tercera semana postratamiento (séptima semana de iniciado el tratamiento), para evitar que el eritema dificultara la evaluación de la respuesta clínica y la obtención de la evidencia fotográfica e histopatológica, la cual se realizó con las técnicas ya descritas.

Las lesiones se evaluaron clínicamente. Se midió el grado de irritación producido por el fármaco con presencia o ausencia de los siguientes signos: eritema, edema, erosión o ulceración, formación de escara y reepitelización, además de los síntomas prurito, ardor y dolor.

Se estableció como éxito del tratamiento la ausencia de la lesión a la séptima semana, y como fracaso, la persistencia de la lesión al término de este tiempo.

Se tomó fotografía de las lesiones para registrar su evolución durante el tratamiento, y se valoró el tamaño con el diámetro mayor como medida principal. Para ello se utilizó el programa de medición de imágenes ImageJ v1.42, desarrollado por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos (NIH) para análisis de imágenes. Este programa calcula el área de la selección en píxeles, lo que permite medir en diferentes periodos y apreciar contrastes estadísticos de imágenes para elaborar histogramas de su densidad.

El análisis estadístico para las variables demográficas basales se realizó por medio de la *t* de Student para las variables paramétricas, y por χ^2 para las no paramétricas. Para la eficacia entre los grupos se comparó el número de pacientes con biopsia negativa y se analizó por medio de la prueba de χ^2 ; el tamaño de las lesiones se analizó con la prueba de ANOVA.

Resultados

Se incluyó a 122 pacientes, 57 en los centros de México y 65 en Argentina. La distribución de estos pacientes en los grupos de tratamiento se muestra en la tabla 1.

Un paciente del grupo B y uno del C abandonaron el estudio por causas no médicas, y quedó para evaluación final un total de 120 pacientes: 40 en el grupo A, 38 en el B y 42 en el C.

La edad de los pacientes estuvo en un rango de 35 a 89 años, con una media de 69.85 ± 10.10 años. Las características demográficas de estos pacientes por grupo de tratamiento se muestran en la tabla 2; los antecedentes de exposición al sol, en la tabla 3; los antecedentes de queratosis actínica y el número de lesiones por tratar, en la tabla 4; y la evaluación histopatológica de la lesión evaluada, en la tabla 5. Estos datos muestran que los grupos evaluados fueron homogéneos y comparables entre sí al no encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

El objetivo principal del estudio fue erradicar la lesión de la queratosis actínica demostrada por la biopsia final. De acuerdo con este criterio, la desaparición de la lesión se obtuvo en 67.5, 63.1 y 78.5% en los grupos A, B y C, respectivamente; estas diferencias no fueron estadísticamente significativas cuando se compararon los grupos.

El tamaño de la lesión al ingreso y durante el tratamiento se evaluó y midió en milímetros, y se tomó como medida principal el diámetro mayor de la lesión; para obtener un valor único se sumaron todas las lesiones evaluadas y se obtuvo la media para cada paciente y tiempo de evaluación.

A excepción de la semana 4, cuando encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo B, $14.61 \text{ D.S.} \pm 12.19 \text{ mm}$, contra el grupo C, $19.97 \text{ D.S.} \pm 16.38 \text{ p} = 0.008$ (gráfica 1), no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos y los diferentes periodos de evaluación.

Para el análisis fotográfico de tamaño de lesión sólo cumplieron los requisitos de imagen (criterios para la evaluación) 56 pacientes, 18 en los grupos A y B, y 20 en el grupo C (46% del total de pacientes en la base de datos), para comparar valores basales y finales de área afectada.

Tabla 1.

TRATAMIENTO	NÚMERO DE CASOS INGRESADOS
Grupo A 5-FU liposomal a 0.5%, 1 vez al día	40
Grupo B 5-FU liposomal a 0.5%, 2 veces día	39
Grupo C 5-FU a 5%, 2 veces al día	43
Total	122

Tabla 2. Características demográficas

		TRATAMIENTO		
		GRUPO A 5-FU LIPOSOMAL A 0.5%, 1 VEZ AL DÍA	GRUPO B 5-FU LIPOSOMAL A 0.5%, 2 VECES DÍA	GRUPO C 5-FU A 5%, 2 VECES AL DÍA
SEXO	FEMENINO	26	16	21
	MASCULINO	14	22	21
EDAD	MEDIA	69.35	69.52	70.64
	D.S.	± 11.88	± 9.15	±9.36
TIPO DE PIEL	I	5	7	6
	II	23	22	30
	III	9	8	4
	IV		1	1

Tabla 3. Antecedentes de exposición solar

		TRATAMIENTO		
		GRUPO A 5-FU LIPOSOMAL A 0.5%, 1 VEZ AL DÍA	GRUPO B 5-FU LIPOSOMAL A 0.5%, 2 VECES AL DÍA	GRUPO C 5-FU A 5%, 2 VECES AL DÍA
¿TRABAJÓ AL AIRE LIBRE POR MÁS DE UN AÑO?	No	16	17	18
	Sí	22	17	19
EXPOSICIÓN AL SOL	DIARIA	16	20	23
	FIN DE SEMANA	5	3	7
	OCASIONAL	18	15	11
REACCIÓN AL SOL	SIEMPRE ENROJECE, NUNCA BRONCEA	9	8	11
	ENROJECE CASI SIEMPRE, SE BRONCEA POCO	21	22	26
	ENROJECE POCO, SIEMPRE SE BRONCEA	8	7	3
	ENROJECE RARAMENTE, SE BRONCEA EN CHOCOLATE		2	1
	NUNCA ENROJECE, SIEMPRE BRONCEA	1		1

Tabla 4. Antecedentes de queratosis actínica

		TRATAMIENTO		
		GRUPO A 5-FU LIPOSOMAL A 0.5%, 1 VEZ AL DÍA	GRUPO B 5-FU LIPOSOMAL A 0.5%, 2 VECES AL DÍA	GRUPO C 5-FU A 5%, 2 VECES AL DÍA
ANTECEDENTES DE ENFERMEDAD PREVIA	No	37	31	36
	Sí		2	2
NÚMERO DE LESIONES POR PACIENTE	2	21	20	20
	3	15	12	16
	4	2	1	5
	5	1	5	20
	6	1		1
	9			1

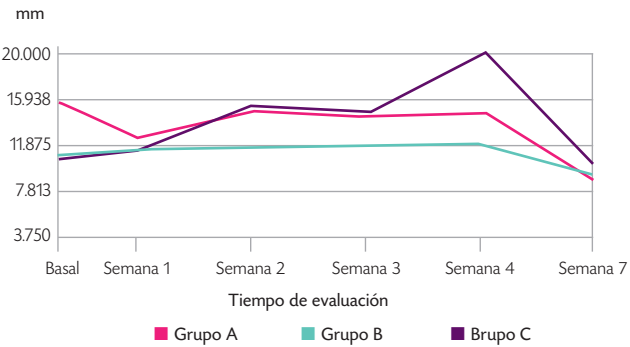
Tabla 5. Diagnóstico histopatológico basal de la lesión

	TRATAMIENTO		
	GRUPO A 5-FU LIPOSOMAL A 0.5%, 1 VEZ AL DÍA	GRUPO B 5-FU LIPOSOMAL A 0.5%, 2 VECES AL DÍA	GRUPO C 5-FU A 5%, 2 VECES AL DÍA
ATROFIA EPIDÉRMICA	1	2	
ELASTOIDOSIS SOLAR E INFILTRADOS INFLAMATORIOS	1		
QUERATOSIS ACTÍNICA	5	6	7
QUERATOSIS ACTÍNICA ATRÓFICA	17	18	17
QUERATOSIS ACTÍNICA HIPERPLÁSICA	1		2
QUERATOSIS ACTÍNICA HIPERQUERATÓSICA	8	8	8
QUERATOSIS ACTÍNICA HIPERTRÓFICA	7	4	8

El ANOVA de una vía mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.20$), por lo que se sometieron los datos a un análisis postHoc con prueba de Tukey. Este análisis mostró que los pacientes del grupo C se comportaron igual que los del grupo A ($p = 0.98$), y que los pacientes del grupo B se comportaron de forma

diferente (probabilidad de 0.49 y 0.29 para 0.5%, grupos A y C, respectivamente). Esto se interpreta como que los pacientes del grupo B que recibieron el tratamiento de 5-fluorouracilo a 0.5% en liposomas dos veces por día no siguieron la lógica de dosis-respuesta del compuesto, y que éste no mostró eficacia.

Gráfica 1. Tamaño de la lesión



Gráfica 2. Pacientes sin edema

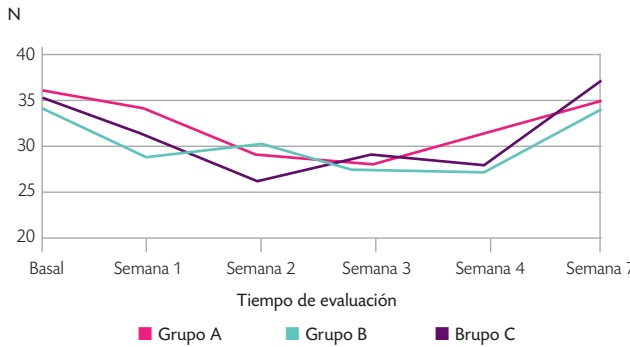


Tabla 6. Eritema

		TRATAMIENTO		
		GRUPO A 5-FU LIPOSOMAL A 0.5%, 1 VEZ AL DÍA	GRUPO B 5-FU LIPOSOMAL A 0.5%, 2 VECES AL DÍA	GRUPO C 5-FU A 5% 2 VECES AL DÍA
BASAL	Ausente	9*	1	7
	Presente	31	37	35
SEMANA 1	Ausente	7**	1	2
	Presente	33	37	40
SEMANA 2	Ausente	3	2	1
	Presente	37	36	41
SEMANA 3	Ausente	2	1	1
	Presente	38	37	41
SEMANA 4	Ausente	1	1	1
	Presente	39	37	41
SEMANA 7	Ausente	11	12	11
	Presente	29	26	31

Grupo A vs B.
*p = 0.017, prueba exacta de Fisher.
**p = 0.039, prueba exacta de Fisher.

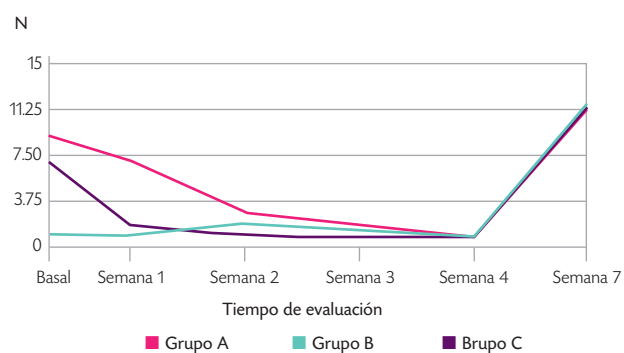
Eritema

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos A y B en presencia de eritema basal y a la semana 1, $p = 0.017$ y $p = 0.039$, respectivamente (tabla 6), no así entre las comparaciones de ambos grupos con el grupo C en las observaciones subsecuentes del estudio.

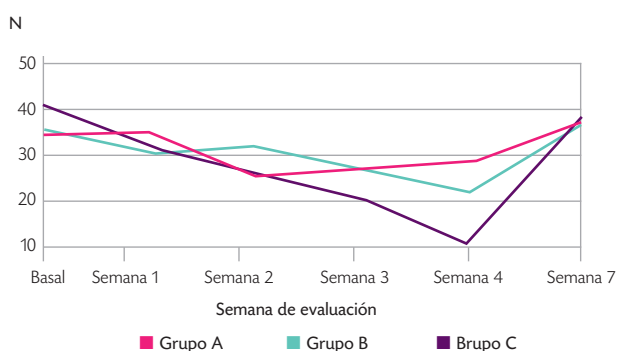
Edema

Ninguna de las comparaciones entre los grupos de tratamiento presentó diferencias en la presencia de edema de la lesión en los diferentes periodos de evaluación del estudio, por lo que en relación con este parámetro el comportamiento fue similar en los diferentes grupos y dosis administradas (gráfica 2).

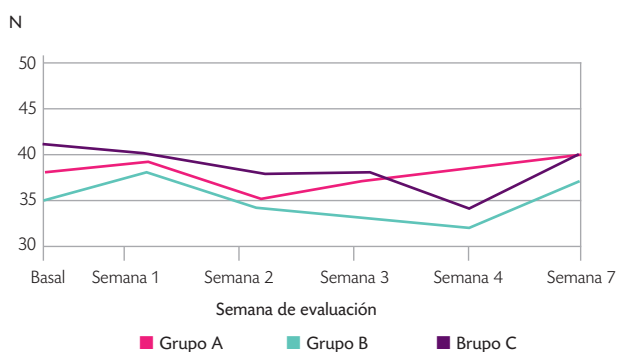
Gráfica 3. Pacientes sin eritema



Gráfica 4. Pacientes sin erosión



Gráfica 5. Pacientes sin ulceración



Erosión

La erosión de la lesión es un efecto que se presenta durante el tratamiento de queratosis actínica con 5-FU, la cual se relaciona con la concentración del principio activo y su actividad como antimetabolito en nivel celular. En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la presencia de erosión entre los grupos A y B (gráfica 3) en los diferentes periodos de evaluación, aunque se presentó entre 2.5 y 33.3% de los pacientes en el grupo A, y entre 2.63 y 42.1% en el B; estos datos eran de esperarse debido a que el grupo B recibió una dosis mayor de principio activo.

El número de pacientes con erosión fue mayor en el grupo C (5-FU a 5%, dos veces al día) cuando se comparó contra el grupo A (5-FU liposomal a 0.5%, un vez al día) y el grupo B (5-FU liposomal a 0.5%, dos veces al día), como se esperaba; la presencia de erosión en las lesiones fue significativa a la tercera semana: 13 de 27 (32.5%) para el grupo A contra 22 de 42 (52.38 %) del grupo C ($p = 0.039$); a la cuarta semana, 11 de 40 (29%) contra 32 de 42 (76.19%) para el grupo A y C, respectivamente ($p = <0.001$).

También encontramos diferencia estadísticamente significativa en la presencia de erosión entre los pacientes a la semana 4 de tratamiento: 16 de 38 (42.10%) contra 32 de 42 (76.19%) para el grupo B y C, respectivamente ($p = 0.005$).

Ulceración

La ulceración fue otro parámetro en la evaluación de las formulaciones y dosis del medicamento. Al comparar la presencia de ulceración entre los grupos no encontramos diferencias estadísticamente significativas; el rango de pacientes con ulceración en el grupo A fue de 2.50 a 10.25%, y fue en la segunda semana cuando encontramos mayor número: 4 de 39 (10.25%); en el grupo B este rango fue de 2.63 a 15.78%, y fue en la cuarta semana cuando hubo mayor número: 6 de 38 (15.78%); en el grupo C se observó un rango de pacientes con ulceración de entre 2.38 y 19.04%, y el mayor índice fue en la cuarta semana, con 8 de 42 (19.04%); (gráfica 4).

Formación de escaras

La formación de escaras tuvo diferencias estadísticamente significativas a la cuarta semana, en el grupo A, 4 de 40 (10%). En el grupo B, se registraron 11 de 38 (28.94%), $p = 0.032$, a pesar de que la diferencia no fue estadísticamente significativa. Se encontró una diferencia entre el grupo A, 4 de 40 (10%), y el grupo C, 11 de 42 (26.19%), $p = 0.052$, a la semana 4; no encontramos diferencias esta-

Tabla 7. Formación de escara

		TRATAMIENTO		
		GRUPO A 5-FU LIPOSOMAL A 0.5%, 1 VEZ AL DÍA	GRUPO B 5-FU LIPOSOMAL A 0.5%, 2 VECES DÍA	GRUPO C 5-FU A 5%, 2 VECES AL DÍA
BASAL	AUSENTE	33	30	34
	PRESENTE	7	8	8
SEMANA 1	AUSENTE	35	33	39
	PRESENTE	5	5	3
SEMANA 2	AUSENTE	36	34	38
	PRESENTE	3	4	4
SEMANA 3	AUSENTE	38	35	36
	PRESENTE	2	3	6
SEMANA 4*	AUSENTE	36	27	31
	PRESENTE	4	11	11
SEMANA 7	AUSENTE	36	34	40
	PRESENTE	4	4	2

Grupo A vs Grupo B.
*p = 0.032, prueba exacta de Fisher.

dísticamente significativas entre los grupos B y C en los diferentes tiempos de evaluación (tabla 7).

Reepitelización

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la presencia de reepitelización entre los grupos A, B y C en los diferentes tiempos de evaluación. Entre los grupos A y C se encontró una diferencia en favor del grupo C en la reepitelización a la semana 4, pero no fue estadísticamente significativa: $p = 0.058$. Para la semana 7 de tratamiento, la reepitelización se obtuvo en 27 de 39 (69.23%), 26 de 38 (68.42%) y 30 de 42 (71.42%) de los pacientes de los grupos A, B y C, respectivamente.

Ardor

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en el grupo A, 8 de 40 (20.0%), y en el grupo C, 20 de 42 (47.61%), $p = 0.029$, a la semana 3 de tratamiento; además, entre el grupo B, 8 de 38 (21.05%), y en el grupo C, 22 de 42 (47.61%), $p = 0.044$, a la semana 3 del tratamiento. En los

otros periodos de evaluación no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Dolor

No encontramos diferencias significativas en la presencia de dolor en los grupos de tratamiento en los diversos periodos de evaluación. El porcentaje de pacientes con dolor fue de entre 2.5 y 10% en el grupo A, de 2.63 a 13.15% para el grupo B, y entre 2.38 a 21.42% en el grupo C.

Prurito

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la presencia de prurito entre los pacientes del grupo A cuando se compararon con los del grupo B, aunque a la semana 4 hubo más pacientes con prurito en el grupo B, 20 de 39 (51.28%), que en el grupo A, 13 de 39 (33%), pero esta diferencia solo fue de $p = 0.139$.

Al comparar el grupo A con el grupo C encontramos una diferencia a la semana 2, pues en el grupo C encontramos 20 de 42 (47.61%) pacientes con prurito contra 10

de 39 (25.64%) del grupo A: $p = 0.069$, aunque no fue estadísticamente significativa. A la semana 4, la diferencia de pacientes con prurito entre el grupo A, 13 de 39 (33.33%), contra el grupo B, 26 de 42 (61.90%), sí fue estadísticamente significativa: $p = 0.039$.

También encontramos diferencias significativas entre el grupo B y el grupo C, 9 de 38 (23.68%) vs 20 de 42 (47.61%), $p = 0.022$, y 12 de 38 (31.57%) vs 24 de 42 (57.14%), $p = 0.023$, a las semanas 2 y 3, respectivamente.

El investigador evaluó la presencia de eventos adversos en cada periodo de valoración clínica. Sólo cuatro pacientes presentaron eventos adversos, un paciente en los grupos A y B, y dos pacientes en el grupo C; se consideró que estos eventos se relacionaron con el efecto del medicamento, y fueron principalmente eritema (4), erosión (2) y costras (2), que, en opinión de los investigadores, fueron lo bastante graves en todos los casos reportados para considerarlos adversos, a pesar de que fuera un efecto esperado del medicamento; no fue necesario suspenderlo en ninguno de los pacientes ni se requirió tomar alguna medida terapéutica para la resolución del evento adverso.

Discusión

Se aplican diversos tratamientos para la queratosis actínica. La criocirugía con nitrógeno líquido es el más común y menos costoso: destruye de forma inespecífica queratinocitos normales y anormales, y se considera terapia de primera o segunda línea en lesiones delgadas y en diferentes localizaciones anatómicas; es un método poco apropiado para lesiones numerosas por los eventos adversos de corto plazo (inflamación, dolor) y largo (hipopigmentación, cicatrización).³⁰

El curetaje se utiliza en lesiones gruesas; requiere anestesia intradérmica local y la formación de cicatrices es más frecuente;²⁷ también precisa experiencia para sentir la diferencia entre las células atípicas y el tejido dérmico normal y detener así el raspado en el perímetro del tejido sin lesión.²

Los agentes tópicos son la primera línea de terapia para las lesiones en cuero cabelludo, orejas, nariz, mejillas, frente y área perioral, y de segunda o tercera línea en las localizadas en el dorso de las manos. Los tratamientos tópicos incluyen fluorouracilo e imiquimod.

El imiquimod (modificador de la respuesta inmune) por vía tópica regula la respuesta inmune mediada por células en la piel y permite la destrucción de células tumorales.³¹ Varios estudios demostraron una resolución completa entre 45 y 85%,³²⁻³⁹ con tasas de recurrencia de entre 10 y 16% al año y a los 18 meses, respectivamente; así como de 20% a los 24 meses.^{32,33} Es sólo para pacientes

inmunocompetentes y en lesiones no hiperqueratóticas ni hipertróficas en cara o cuero cabelludo.²

El fluorouracilo tópico se ha utilizado durante muchos años en concentraciones de 5 ó 2%, en solución o en crema, con resultados favorables no sólo para tratamiento sino también para detección de lesiones subclínicas no detectables en la inspección clínica. Sin embargo, su principal inconveniente es la irritación que produce, lo que incomoda al paciente y en muchas ocasiones limita su aplicación o la obtención del resultado definitivo. A raíz de ello, se han ensayado distintas formulaciones,⁴⁰ concentraciones y esquemas de tratamiento con la finalidad de reducir el eritema, el dolor y el prurito, lo cual mejora significativamente la adherencia al tratamiento.

Con base en los resultados de nuestro estudio, se demuestra que el tratamiento de la queratosis actínica con cualquiera de las dos formulaciones empleadas, 5-FU a 5% o 5-FU a 0.5% en liposomas, es eficaz para obtener la resolución histológica de la enfermedad. Sin embargo, llama la atención que el grupo que recibió 5-FU liposomal a 0.5% una vez al día presentó un mayor índice de desaparición histológica de la lesión que el grupo que recibió 5-FU liposomal a 0.5 % dos veces al día, pues hubiéramos esperado que al recibir la medicación dos veces al día tuviera un efecto mayor sobre la evolución de la enfermedad, resultado para el cual no tenemos una explicación.

Los eventos adversos reportados no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos de evaluación, por lo que podemos considerar que la formulación a 0.5% en liposomas es igual de segura que la formulación de 5-FU a 5%, a pesar de que si evaluamos el número de pacientes con eventos adversos podríamos decir que existe una frecuencia de 2:1 de eventos adversos con la formulación de 5-FU a 5% en comparación con la de 0.5% en liposomas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moy RL. "Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma". *J Am Acad Dermatol* 2000; 42 (1 Pt 2): 8-10.
2. Berman B, Bienstock L, Kuritzky L, Mayeaux EJ, Jr, Tyring SK. "Actinic keratoses: sequelae and treatments. Recommendations from a consensus panel". *J Fam Pract* 2006; 55 (5, supl. 8).
3. Schwartz RA. "The actinic keratosis. A perspective and update". *Dermatol Surg* 1997; 23 (11): 1009-1019.
4. Kuflik AS, Schwartz RA. "Actinic keratosis and squamous cell carcinoma". *Am Fam Physician* 1994; 49 (4): 817-820.
5. Yu RC, Pryce DW, Macfarlane AW, Stewart TW. "A histopathological study of 643 cutaneous horns". *Br J Dermatol* 1991; 124 (5): 449-452.
6. Schosser RH, Hodge SJ, Gaba CR, Owen LG. "Cutaneous horns: A histopathological study". *South Med J* 1979; 72 (9): 1129-1131.

7. Hemminki K, Zhang H, Czene K. "Time trends and familial risks in squamous cell carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 2003; 139 (7): 885-889.
8. Diepgen TL, Mahler V. "The epidemiology of skin cancer". *Br J Dermatol* 2002; 146 (supl. 61): 1-6.
9. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachon CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL y cols. "Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years". *JAMA* 2005; 294 (6): 681-690.
10. European Dermatology Forum. "Guidelines for the management of actinic keratoses". En: <http://www.euroderm.org> de content de guidelines_keratoses.htm, 2005, 15 de enero de 2009. Internet Communication.
11. Anwar J, Wrona DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. "The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: Evidence and evolving classification schemes". *Clin Dermatol* 2004; 22 (3): 189-196.
12. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. "Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population". *Br J Dermatol* 2000; 142 (6): 1154-1159.
13. Zagula-Mally ZW, Rosenberg EW, Kashgarian M. "Frequency of skin cancer and solar keratoses in a rural southern county as determined by population sampling". *Cancer* 1974; 34 (2): 345-349.
14. Frost C, Williams G, Green A. "High incidence and regression rates of solar keratoses in a Queensland community". *J Invest Dermatol* 2000; 115 (2): 273-277.
15. Green A, Beardmore G, Hart V, Leslie D, Marks R, Staines D. "Skin cancer in a Queensland population". *J Am Acad Dermatol* 1988; 19 (6): 1045-1052.
16. Helfand M, Gorman AK, Mahon S. "Actinic Keratoses Final Report. U.S. Department of Health and Human Services". <http://www.cms.hhs.gov> de coverage de download de 8b3-t3.pdf, 2005, 15 de enero de 2009, Internet Communication
17. Lookingbill DP, Lookingbill GL, Leppard B. "Actinic damage and skin cancer in albinos in northern Tanzania: findings in 164 patients enrolled in an outreach skin care program". *J Am Acad Dermatol* 1995; 32 (4): 653-658.
18. Lehmann AR, Bridges BA. "Sunlight-induced cancer: Some new aspects and implications of the xeroderma pigmentosum model". *Br J Dermatol* 1990; 122 (supl. 35): 115-119.
19. Lambert WC, Kuo HR, Lambert MW. "Xeroderma pigmentosum". *Dermatol Clin* 1995; 13 (1): 169-209.
20. Luande J, Henschke CI, Mohammed N. "The Tanzanian human albino skin. Natural history". *Cancer* 1985; 55 (8): 1823-1828.
21. Cooper KD, Fox P, Neises G, Katz SI. "Effects of ultraviolet radiation on human epidermal cell alloantigen presentation: initial depression of Langerhans cell-dependent function is followed by the appearance of T6- Dr+ cells that enhance epidermal alloantigen presentation". *J Immunol* 1985; 134 (1): 129-137.
22. Granstein RD, Askari M, Whitaker D, Murphy GF. "Epidermal cells in activation of suppressor lymphocytes: further characterization". *J Immunol* 1987 Jun; 138 (12): 4055-4062.
23. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. "The p53 tumour suppressor gene". *Nature* 1991; 351 (6326): 453-456.
24. Vogelstein B, Kinzler KW. "p53 function and dysfunction". *Cell* 1992; 70 (4): 523-526.
25. Lane DP. "Cancer. p53, guardian of the genome". *Nature* 1992; 358 (6381): 15-16.
26. Suchniak JM, Baer S, Goldberg LH. "High rate of malignant transformation in hyperkeratotic actinic keratoses". *J Am Acad Dermatol* 1997; 37 (3 Pt 1): 392-394.
27. Fu W, Cockerell CJ. "The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective". *Arch Dermatol* 2003; 139 (1): 66-70.
28. Dinehart SM. "The treatment of actinic keratoses". *J Am Acad Dermatol* 200; 42 (1 Pt 2): S25-S28.
29. Duncan KO, Geisse JK, Leffell DJ. "Epithelial Precancerous Lesions, Actinic Keratoses". En: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SJ, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, (eds.) *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine*. 7a ed, McGraw Hill; 2008, 1007-1015.
30. Chiarello SE. "Cryopeeling (extensive cryosurgery) for treatment of actinic keratoses: An update and comparison". *Dermatol Surg* 2000; 26 (8): 728-732.
31. Dummer R, Urošević M, Kempf W, Hoek K, Hafner J, Burg G. "Imiquimod in basal cell carcinoma: How does it work?" *Br J Dermatol* 2003; 149 (supl. 66): 57-58.
32. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papadopoulos L, Ulrich C y cols. "A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses". *Arch Dermatol* 2002; 138 (11): 1498-1502.
33. Stockfleth E, Christophers E, Benninghoff B, Sterry W. "Low incidence of new actinic keratoses after topical 5% imiquimod cream treatment: a long-term follow-up study". *Arch Dermatol* 2004; 140 (12): 1542.
34. Salasche SJ, Levine N, Morrison L. "Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5% topical imiquimod cream: An open-label trial". *J Am Acad Dermatol* 2002; 47 (4): 571-577.
35. Harmon CB. "Dermabrasion". *Dermatol Clin* 2001; 19 (3): 439-442, viii.
36. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J y cols. "Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: Results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials". *J Am Acad Dermatol* 2004; 50 (5): 714-721.
37. Gupta AK, Davey V, Mcphail H. "Evaluation of the effectiveness of imiquimod and 5-fluorouracil for the treatment of actinic keratosis: Critical review and meta-analysis of efficacy studies". *J Cutan Med Surg* 2005; 9 (5): 209-214.
38. Falagas ME, Angelousi AG, Peppas G. "Imiquimod for the treatment of actinic keratosis: A meta-analysis of randomized controlled trials". *J Am Acad Dermatol* 2006; 55 (3): 537-538.
39. Hadley G, Derry S, Moore RA. "Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis". *J Invest Dermatol* 2006; 126 (6): 1251-1255.
40. Gupta AK, Glover AM. "Fluorouracil Formulations for the Treatment of Actinic Keratosis". *Am J Cancer* 2005; 4 (2): 115-126.