



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CENTRO DERMATOLÓGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
DERMATOLOGÍA

EFFECTIVIDAD DE 5-FLUOROURACILO TÓPICO CONCOMITANTE
CON HIDROCORTISONA EN CREMA AL 1% Y SIN
HIDROCORTISONA CREMA AL 1% EN QUERATOSIS ACTÍNICAS

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
ENSAYO CLINICO CONTROLADO



PRESENTADO POR: DRA. PAOLA ANDREA ERASO VARGAS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

DIRECTOR:	Dr. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ
ASESORES DE TESIS:	Dr. FERMIN JURADO SANTA CRUZ
	Dr. DANIEL ALCALÁ PÉREZ
ASESOR METODOLOGICO	MCA MARÍA LUISA PERALTA PEDREROS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Efectividad de 5-fluorouracilo Tópico concomitante con
Hidroclotisona en crema al 1% y sin Hidroclotisona crema al
1% en queratosis actínicas**

Dra. Paola Andrea Eraso Vargas

Vo. Bo.

**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Dermatología**

Vo. Bo.

**Dr. Antonio Fraga Mouret
Director de Educación e Investigación**

**Efectividad de 5-fluorouracilo Tópico concomitante con
Hidroclotisona en crema al 1% y sin Hidroclotisona crema al
1% en queratosis actínicas**

Dra. Paola Andrea Eraso Vargas

Vo. Bo.

**Dra. Martha Morales Sánchez
Jefe de Enseñanza e Investigación**

Vo. Bo.

**Dr. Daniel Alcalá Pérez
Médico Adscrito al CDP**

DEDICATORIA

A mis papas Ligia y Edgar, y mis hermanos Diana, David y Alex

Por el apoyo, comprensión, entrega y amor que me han dado durante toda mi vida; y por el esfuerzo y la dedicación que han mostrado en el día a día y hoy me mantiene aquí.

A Bernardo Jiménez Mezrahí

Por ser mi familia aquí, su amor, paciencia y lealtad me impulsan a seguir adelante; en menos de un año me recordó lo que es el buen vivir.

Al Dr. Alcalá, al Dr. Jurado y a la Dra. Peralta

Por su dirección, asesoría y apoyo durante la realización y desarrollo de esta tesis

Al Departamento de Histopatología, en especial al Dr. Alberto Ramos

Por toda su dedicación y colaboración con este estudio

A mis compañeros, en especial a

Lili Gonell (mi mano derecha en las biopsias), Moni (s), Bere, Valeria (s), Titi, Mabi, Ana Pau, Ana Lu, Rox y todos aquellos que me ayudaron y acompañaron en este proceso.

A todos los doctores del Centro dermatológico Pascua, por su dedicación, tiempo y enseñanzas.

Al Ingeniero Ángeles por rescatarme del mundo de SPSS.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. ANTECEDENTES.....	5
2.1 Generalidades.....	5
2.2 Queratosis actínicas.....	5
2.2.1 Historia.....	5
2.2.2 Epidemiología.....	9
2.2.3 Etiopatogenia.....	10
2.2.3.1 Efecto de la radiación UV sobre el ADN.....	11
2.2.3.2 Alteración de las señales de transducción.....	17
2.2.3.3 Efectos inflamatorios.....	18
2.2.3.4 Inmunosupresión inducida por UV.....	19
2.2.3.5 p53 y Apoptosis.....	21
2.2.4 Factores de Riesgo.....	22
2.2.4.1 Factores geográficos de resistencia.....	22
2.2.4.2 Exposición solar.....	22
2.2.4.3 Desordenes genéticos.....	22
2.2.4.4 Factores étnicos.....	23
2.2.4.5 Factores iatrogénicos.....	23
2.2.4.6 Edad.....	23
2.2.4.7 Género.....	23
2.2.5 Clasificación.....	24
2.2.6 Histopatología.....	25
2.2.6.1 Clasificación histopatológica según evolución.....	25
2.2.6.2 Clasificación histopatológica por grados.....	26
2.2.6.3 Variantes histopatológicas.....	26
2.2.7 Dermatoscopía.....	27
2.2.8 Diagnóstico.....	28
2.2.8.1 Criterios diagnósticos.....	28
2.2.9 Diagnóstico diferencial.....	30
2.2.10 Tratamiento.....	31
2.2.10.1 Terapia física dirigida contra la lesión.....	31

2.2.10.2	Terapia de campo.....	33
2.2.10.2.1	Técnicas ablativas.....	33
2.2.10.2.2	Tratamiento farmacológico tópico.....	34
2.2.10.2.3	Otras terapias.....	36
2.2.10.3	5-Fluorouracilo (5-FU).....	38
2.2.10.3.1	Mecanismo de acción.....	38
2.2.10.3.2	Farmacodinamia y farmacocinética.....	39
2.2.10.3.3	Efectos adversos.....	39
2.2.10.3.4	Respuesta al tratamiento.....	40
2.2.10.3.5	Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)..	44
2.2.10.4	Efectividad del tratamiento.....	44
2.2.10.4.1	Evaluación de la efectividad del tratamiento	44
2.2.10.5	Estrategias para mejorar la tolerancia al tratamiento	45
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	46
4.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	48
5.	JUSTIFICACIÓN.....	49
6.	HIPÓTESIS.....	50
7.	OBJETIVO GENERAL.....	51
7.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	51
8.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	52
8.1	TIPO DE ESTUDIO.....	52
8.2	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	52
8.3	DEFINICIÓN DE UNIVERSO.....	52
8.3.1	Criterios de inclusión.....	52
8.3.2	Criterios de exclusión.....	52
8.3.3	Criterios para detener la intervención de forma Anticipada	53
8.3.4	Diseño de la muestra.....	53
8.3.4.1	Elección de la muestra.....	53
8.3.4.2	Tamaño de la muestra.....	53

8.3.4.3 Tipo de muestreo.....	54
8.4 PLAN DE INVESTIGACIÓN.....	54
8.4.1 Medicamento en estudio.....	54
8.4.2 Programa de tratamiento.....	54
8.4.3 Queratosis actínica.....	55
8.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	56
8.5.1 Variables de intervención.....	56
8.5.2 Variables de resultado.....	58
8.5.3 variables universales.....	60
8.5.4 Variable antecedente.....	63
8.5.5 Variable de eficacia.....	65
8.5.6 Variable de proceso.....	66
8.6 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	67
9. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD.....	68
9.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	68
9.2 MEDIDAS DE SEGURIDAD.....	68
10. ASPECTOS LOGÍSTICOS.....	69
10.1 RECURSOS HUMANOS.....	69
10.2 RECURSOS MATERIALES.....	69
10.3 RECURSOS FÍSICOS.....	69
10.4 FINANCIAMIENTO.....	70
10.5 CRONOGRAMA.....	71
11. RESULTADOS.....	72
12. DISCUSIÓN.....	80
13 CONCLUSIONES.....	82
14. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	83
10. ANEXOS.....	89

1. RESUMEN

Las Queratosis Actínicas (QA) son neoplasias cutáneas intrapiteliales constituidas por la proliferación y diferenciación anormal de queratinocitos, representan la manifestación más temprana de Cáncer de Piel no Melanoma (CPNM), el tratamiento temprano de las lesiones se puede justificar porque la QA es una enfermedad crónica y progresiva de la piel asociada con mayor riesgo para desarrollar Carcinoma Espinocelular (CEC), no es posible predecir que lesiones progresaran a CEC, y el tratamiento de las lesiones actínicas reducen el riesgo de presentar CEC invasor.

El tratamiento con 5-Fluorouracilo es uno de los tratamientos de elección para las QA, sin embargo por la severidad de los efectos adversos la adherencia a este tratamiento puede ser baja y con ello la resolución del cuadro; en el mundo se han usado diferentes técnicas para disminuir los efectos adversos y mejorar la adherencia, una de ellas es el uso de esteroides tópicos concomitantes con la quimioterapia tópica, en la actualidad no hay estudios ni evidencia que sustente esta práctica.

2. ANTECEDENTES

2.1. GENERALIDADES

Las Queratosis Actínicas (QA) Se consideran neoplasias cutáneas intrapiteliales constituidas por la proliferación y diferenciación anormal de queratinocitos, que se desarrollan como resultado de la exposición crónica a luz Ultravioleta (UV). Representan la manifestación más temprana de Cáncer de Piel no Melanoma (CPNM), ya que no han adquirido el total de las aberraciones cromosómicas y las características invasoras de crecimiento que se asocian a Carcinoma espino celular (CEC).¹

2.2. QUERATOSIS ACTÍNICAS

2.2.1. Historia

El estudio de las QA inició hace más de 200 años, el interés sobre la oncogenia dio paso al estudio de entidades relacionadas, de esta manera en 1802 el “Comité médico de la Sociedad para la investigación de la naturaleza y cura del Cáncer” empieza publicar preguntas abiertas sobre si el cáncer es una entidad primaria o qué cambios deben suceder para dar paso a esta patología. Desde entonces dermatólogos, dermatopatólogos y patólogos han profundizado en el tema y en el estudio de las lesiones relacionadas, lo que ha generado otras preguntas sobre la naturaleza de múltiples cuadros, incluyendo las QA, antes llamadas queratosis solares. En 1896 Dubreuhl se refiere a "un grupo de lesiones de la epidermis que, debido a sus características histológicas, está cerca del epitelioma, y que tiene la

tendencia natural a degenerar en cáncer epitelial.", por lo que la denomina "la semilla del cáncer" y afirma que "La mejor clase de queratosis precancerosa es aquella lesión extremadamente banal y, por lo tanto, menos estudiada". En 1916, Heimaan critica el término "dermatosis precancerosa" por considerar que es inapropiado y califica al prefijo "pre" como un problema etimológico y médico. En 1925, Broders habla sobre el potencia maligno de algunas lesiones. Freudenthal en 1926, señala que "Los epitelomas (carcinomas de células basales, células espinosas, o de células mixtas) debido a su apariencia clínica, proceden de las queratosis seniles. En 1932, Bloch decía "Llamamos precáncer a los cambios patológicos en el tejido que, sin ser cáncer, muestran la tendencia más pronto o más tarde a convertirse en un cáncer real.... La definición es clínica y estadística." "Aparte de todas las cuestiones teóricas, el concepto precancerosis es necesario y útil a partir del punto de vista práctico (para profilaxis) y debe mantenerse". En 1932 Montgomery y Dorffel consideran a la queratosis senil como una dermatosis precancerosa al observar que 25% de los casos desarrollaron algún carcinoma; 3 años después, Montgomery en 1935, observo que el 90% de estos carcinomas tenían diferenciación epidermoide, por lo que en 1937 declaro "El término 'dermatosis precancerosa,' debería limitarse a la enfermedad de Bowen, leucoplasia, arsenismo, queratosis senil y el xeroderma pigmentoso". El término de 'lesión precancerosa' asignado a la queratosis senil fue apoyado por Lever en 1949. Pinkus fue quien en 1957, introduce el término actínica y lo relaciona con daño solar, además describe alteraciones histológicas a nivel de la capa espinosa y perianexiales como resultado de una función celular inadecuada, tendencia a la proliferación descontrolada y progresión a carcinoma in situ o invasor. En 1972,

Rook, Wilkinson y Ebling definen el término queratosis solar, y señalan sus características histológicas; siete años después, en 1979 indican que aunque puede progresar a un CEC, otras lesiones pueden desaparecer de forma espontánea. Kurt y Stenn en 1984, propusieron que el grado de atipia celular, la extensión o grado de invasión a dermis y el grado de diferenciación celular; fueran usados como criterios para diferenciar las QA del CEC, Por el bajo potencial de malignidad de las QA desde 1986 Marks, Floey, Goodman, Hage y Selwood cuestionaron la aplicación de tratamiento a todas las lesiones. En 1991, Friedman, Rigel, Kopf, Harris y Baker encontraron que la tendencia de las QA para evolucionar a CEC es cronoevolutiva. Desde 1992 se reconoce a las QA como las neoplasias premalignas más frecuentes de la piel. En 1993, al estudiar la enfermedad de Bowen y dada su similitud con las QA, el grupo de investigadores liderados por Campbell, sugiere que en esta última, la mutación de p53 es el evento primario y más importante para el desarrollo de CEC. En 1994, Rehman, Quinn, Healy, y Rees mediante el uso de Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), encontraron que las QA presentan heterocigosidad en los cromosomas 17p, 17q, 9p, 9q, 13q, en más de la mitad de las lesiones se ha perdido dicha heterocigosidad, y concluyen, “La aparente inestabilidad genética de estas lesiones contrasta con su curso clínico benigno”. En 1994, Zegler, Jonason, Leffell, Simon, Sharma y Kimmelman; describieron la evolución natural del CEC que progresa por estadios; inicia con el daño solar a nivel de epidermis en individuos predispuestos que lleva a aparición de queratosis actínicas las que pueden involucrar a manchas o tener cambios a nivel celular con proliferación de clones aberrantes hasta la aparición de un carcinoma in situ, CEC invasor y

metástasis, por otro lado, el fotodaño inducido por UV causa mutaciones del p53 que es el paso fundamental en la oncogénesis. En 1995, Bito y colaboradores encontraron que la sobreexpresión de D-ciclina es un evento temprano en la carcinogénesis de queratinocitos. En 1996, Brash, Ziegler, Jonason Simon, Kunala y Leffell señalaron al p53, como iniciador y promotor en la oncogénesis; en ese mismo año, refieren que por tratarse de una lesión precancerosa se debe dar tratamiento. En la 8^a edición de la Patología quirúrgica de Ackerman se menciona que la queratosis actínica y carcinoma de células escamosas forman parte de un espectro continuo. El mismo autor en 1997 publica que ningún libro de texto de dermatología, patología general, o dermatopatología ha declarado de manera convincente, donde sucede la transición entre queratosis solares y el CEC, aunque afirma que la queratosis solar es un CEC incipiente. En 1999, en la Academia Americana de Dermatología en su conferencia: "Queratosis Actínica" manifiesta: "Hay más queratosis actínicas que carcinomas de células escamosas. La relación es exponencial. Por lo tanto, es evidente que no todas las QA progresan a CEC invasor". En 1999, la Fundación para el Cáncer de Piel afirmó que "La QA puede ser el primer paso en el desarrollo de cáncer de piel, y por lo tanto, es un precursor de un cáncer o, un precáncer". En ese mismo año, Ackerman retoma la controversia sobre el término 'precáncer' "... Prácticamente todos los autores que han escrito sobre la queratosis solar en los últimos 75 años la llaman 'precáncer', es decir, un precursor de cáncer, que se dice, se 'transforma' o 'convierte' en CEC. Como era de esperar, no hay criterios que estén disponibles. La razón es que, en realidad, la queratosis solar es un carcinoma superficial de células escamosas, similar a la enfermedad de Bowen". Desde

principios del nuevo milenio y tomando en cuenta lo anterior, se recomienda tratar a toda lesión de QA, pues no es posible determinar cuáles progresaran a CEC o cuales involucionarán de forma espontánea. ²

2.2.2. Epidemiología

Es considerada una de las dermatosis más frecuentes a nivel mundial, y un diagnóstico dermatológico común, representa 20 a 30% de las neoplasias en caucásicos, 2 a 4% en asiáticos y 1 a 2% en afroamericanos. ³

En Estados Unidos es la tercera causa de consulta de dermatología, y de acuerdo con la Academia Americana de Dermatología (AAD) 60% de los individuos predispuestos, mayores de 40 años de edad, tienen al menos una lesión. Afecta a 58 millones de personas. En el 2003 se reportaron 5.2 millones de consultas por este diagnóstico, y los gastos por tratamiento en el 2004 fueron de \$ 1.2 billones de dólares. ^{4,5,6}

En Europa, la prevalencia en adultos mayores de 40 años oscila entre el 11% y el 25% en las poblaciones del hemisferio norte, y, entre el 40% y el 60% en las poblaciones del hemisferio sur. En Gran Bretaña, alrededor de 3-6% de los hombres de edades comprendidas entre 40 y 49 años, y el 20% de los pacientes mayores de 60 años tienen al menos una QA. ⁷

La presencia de QA se ha relacionado con la predisposición a desarrollar CEC invasivo, CBC y en menor medida melanoma. ⁸

Sin tratamiento, las QA pueden permanecer sin cambios, presentar regresión espontánea o progresar a CEC. La probabilidad de regresión espontánea de las

lesiones examinadas durante un periodo de 1 año se ha estimado que es entre el 15% y el 25% de los casos. La transformación a CPNM de las QA es aproximadamente de 0.1% por lesión por año. Un modelo matemático sugiere que un paciente que presenta 7.7 QA tiene un riesgo del 10% de desarrollar CEC en una de las lesiones en un plazo de 10 años, y de 5% a 20% de las QA progresan a CEC dentro de 10-25 años.^{3,7}

En general, la tasa anual de progresión de QA a CEC en un individuo con una lesión única se estima entre 0.025% y un 16%; típicamente una persona se presenta con múltiples QA, en estos casos el individuo tiene riesgo anual de desarrollar CEC invasivo entre 0.15% y 80%.⁹

Aunque el riesgo de progresión a CEC invasor puede ser bajo, se considera que entre el 60% y el 97% de los CEC invasor se originan a partir de QA.⁷

En el Centro Dermatológico Pascua se reporta una incidencia de 2005 a 2009, de tres pacientes por cada 1000 que acuden a consulta.⁴

2.2.3. Etiopatogenia

La hipótesis de la carcinogénesis describe el desarrollo de las múltiples lesiones que surgen de la acumulación de cambios preneoplásicos después de una larga exposición a agentes carcinogénicos.¹

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de QA es la exposición acumulada a radiación UV. La radiación UV es un carcinógeno ya que induce las mutaciones genéticas iniciales en queratinocitos y promueve la expansión de las células del tumor. Aunque la exposición a UV induce respuestas protectoras en la

célula, cuando la exposición y el daño se hacen excesivos, la célula puede experimentar apoptosis para eliminar las células mutantes de la epidermis. ¹

Cuando los sistemas de apoptosis fallan, de forma colectiva aparece una disrupción entre la respuesta genómica, inflamatoria, e inmunosupresora, resultando en la proliferación aberrante, que conduce a la aparición de las QA, con el riesgo de progresión a CEC invasor. ¹⁰

Las QA tienen diversidad genética y bioquímica, lo que demuestra que esta lesión proliferativa aberrante puede surgir por la alteración de diferentes vías. ¹⁰

2.2.3.1. Efecto de la radiación UV sobre el ADN

La radiación UV es probablemente el carcinógeno más frecuente para los seres humanos y está ligada a los procesos de fotocarcinogénesis. La radiación UV se divide en tres espectros según su longitud de onda y efectos biológicos. La mayoría (94% a 97%) de exposición a rayos UV corresponde a UVA (320 nm a 400 nm). La capa de ozono filtra gran parte de la luz UVB (290nm a 320 nm), por lo que ésta sólo representa el 3% a 6% de la exposición. Como resultado de la absorción atmosférica muy poca radiación UVC (200nm a 290nm) alcanza la superficie de la tierra, sin embargo este tipo de radiación es emitida por fuentes artificiales tales como lámparas germicidas y lámparas de arco de mercurio. ⁷

La luz solar natural que percibimos en la tierra está compuesta por UVB (0.3%), UVA (5.1%), luz visible (62.7%) y luz infrarroja (31.9%). Luego, de la radiación UV que recibimos, la UVB comprende aproximadamente el 5% y la UVA el 95%

restante, sin embargo la luz UVB es la responsable de la mayor parte de los daños biológicos ocasionados por la luz solar.⁷

La radiación ultravioleta induce efectos biológicos sobre aquellos compuestos que absorben directamente los fotones y la energía, estos se denominan cromóforos e inicia con la transformación de esta foto-energía en una señal bioquímica. Los ácidos nucleicos y proteínas son los cromóforos celulares por excelencia, el Triptofano y la Tirosina son los aminoácidos que absorben principalmente la radiación UV. Otras biomoléculas cromóforas son el NADH, quinonas, flavinas, porfirinas, 7-dehidrocolesterol, y el ácido urocánico, además de la melanina, pequeños péptidos, hemoglobina y carotenos. Existen cromóforos exógenos como el óxido de zinc y la benzofenona, que pueden interactuar con la radiación UV y producir efectos deletéreos, citotóxicos y genotóxicos.¹¹

La radiación UVA se relaciona más con fotoenvejecimiento y es capaz de penetrar profundamente en la epidermis y en la dermis; es la responsable del bronceado inmediato o fenómeno de Meirrowsky que es secundario a la foto oxidación de la melanina. La UVA puede desencadenar procesos oxidativos con los que se generan especies reactivas del oxígeno (ROS) que pueden causar el daño a las proteínas celulares, lípidos, y carbohidratos. También pueden producirse especies reactivas del nitrógeno y este exceso de radicales libres provoca una cascada de eventos que propician un deterioro progresivo de las estructuras y funciones celulares. La alteración inducida por UVA tiende a causar necrosis de las células endoteliales, dañando los vasos sanguíneos dérmicos. Dado que este tipo de radiación puede producir daño estructural al ADN y alteraciones del sistema

inmunológico, también puede llevar a la formación de cáncer. La UVA se ha relacionado con el 67% de los melanomas malignos.¹¹

La radiación UVB se considera como la “radiación de quemaduras”. Es capaz de penetrar en la epidermis actuando principalmente a nivel de la capa basal, dañando el genoma de los queratinocitos. Produce efectos biológicos adversos directos e indirectos por ejemplo: formación de fotoproductos, isomerización del ácido urocánico de trans- hacia cis-, inducción de la actividad ornitina descarboxilasa, estimulación de la síntesis de DNA, detención del ciclo celular, fotoenvejecimiento prematuro y fotocarcinogénesis, estrés oxidativo y producción de radicales libres en la zona irradiada, además, disminución de antioxidantes en la piel. También disminuye la capacidad de respuesta del sistema inmune y se considera que es responsable de inducir CEC y CBC.¹¹

Los daños ocasionados en el ADN por las radiaciones UV pueden producirse por diferentes mecanismos. Pueden suceder por absorción directa de la energía de los fotones o mediante lesiones indirectas donde los cromóforos endógenos que transfieren la carga a otras moléculas que son las que provocan las modificaciones en el DNA.¹⁰

Las principales alteraciones son de origen directo y corresponden a dímeros formados en pirimidinas adyacentes: el dímero de pirimidina cis-syn ciclobutano (CPD) y el fotoproducto pirimidina (6-4), pirimidona (6-4PP). Los de tipo ciclobutano se forman como resultado del rompimiento de los dobles enlaces C=C de dos bases sucesivas de pirimidinas mientras que los 6-4 PPs, se forman por la ruptura de un doble enlace C=C y un doble enlace C=O en posición 4 y se

produce un enlace covalente entre estas dos bases sucesivas. También se encuentra el fotoproducto Dewar (DewarPP) el cual es un isómero de valencia de 6-4PP que se forma vía fotoisomerización frente a longitudes de ondas de 280 a 360 nm. El producto más común es el CPD, que representa alrededor de las tres cuartas partes de los fotoproductos, siendo más frecuentes los dímeros de timinas (TT), seguido los de timina-citosina (TC) y por último los de citosinas (CC). Luego se encuentran los 6-4PPs con bases asociadas de TC, CC y TT en orden de mayor a menor frecuencia.^{4,10,11}

Las alteraciones indirectas producidas por la luz UV al ADN, son los daños oxidativos generados por la reacción con ROS, o por transferencia de cargas de cromóforos endógenos excitados. El mecanismo propuesto en la formación de estos tipos de daños consiste en fotoionización de la guanina que genera un catión radical guanil.¹⁰

Otro tipo de daño es la formación de citosinas hidratadas, con lo cual la luz UV posibilita la inserción de una molécula de H₂O en el doble enlace C=C, esta lesión es cien veces menos frecuente que la formación de CPDs.^{10,11}

Los fotoproductos bipyrimidínicos resultantes, juegan un papel esencial en el efecto genotóxico y carcinogénico de las radiaciones UV en general.¹¹

Los CPDs son considerados las lesiones más mutagénicas por su abundancia, lenta reparación y mutagenicidad distintiva por lo que son capaces de inducir inmunosupresión y carcinogénesis.¹¹

La radiación UVC es cien veces más efectiva para producir CPDs, que la radiación UVB, pero esta es mil veces más potente que la UVA.¹¹

Los dímeros de pirimidina distorsionan localmente la estructura del ADN interfiriendo en el apareamiento normal de bases complementarias y produciendo una alteración en la cadena afectada. La mayor parte de los dímeros se repara de inmediato, pero algunos escapan a la reparación, pudiendo afectar los procesos de replicación y transcripción. Cuando se bloquea la replicación, se inhibe la división celular y por lo general la célula muere, siendo éste un mecanismo para evitar que el daño en el DNA se transmita a futuras generaciones.^{4,10}

A pesar de la frecuente exposición a la radiación UV, se plantea que una de cada mil lesiones en el ADN se convierte en una mutación, el resto es reparado eficientemente por sistemas de reparación, un mismo daño es posible que sea reparado por más de un sistema, lo que se garantiza que si un sistema falla, el daño pueda ser eliminado por otro.¹¹

El daño producido por la radiación UV se puede reparar directa o indirectamente. La primera forma consiste en que los nucleótidos alterados se devuelvan a sus estructuras originales y la segunda los nucleótidos alterados son reemplazados por otros normales. La reparación directa depende de una enzima llamada fotorreactivante o fotoliasa, que utiliza la energía tomada de la luz para romper las uniones covalentes que conectan las pirimidinas en un dímero. El mecanismo indirecto de reparación de los dímeros de pirimidina por excelencia es el de reparación por escisión de nucleótidos (NER) en el que participan un sistema de enzimas que eliminan la lesión entre las que se encuentran helicasas, endonucleasas, polimerasas y ligasas. Los fotoproductos 6-4 PPs se reparan unas cinco veces más rápido que los CPDs, aunque estas últimas lesiones son mucho más abundantes en el genoma. Esta diferencia puede deberse a que los

fotoproductos 6-4 PPs producen una distorsión mayor en la doble hélice del ADN y por ello son más evidentes para los sistemas de reparación a diferencia de los fotoproductos CPDs.¹⁰

Las lesiones en el ADN producidas por la radiación UV también pueden ser reparadas por el sistema de reparación SOS. Este último mecanismo se desencadena en caso de que muchas lesiones afecten la viabilidad celular, posibilitando la supervivencia celular aunque induce la formación de mutaciones por disminución de la fidelidad de copia en la síntesis de ADN. Sin embargo, en ocasiones estos daños persisten en la fase S del ciclo celular y otros mecanismos posibilitan la formación de mutaciones. Las lesiones más premutagénicas son los CPDs y los 6-4PPs, aunque también las bases oxidadas producen mutaciones. El cambio más frecuente es la transición C→T C.C→T.T, aunque también pueden ocurrir T→C y transversiones del tipo C→A, C→G, T→A, T→G.¹⁰

La acumulación de daño en el ADN da lugar a la acumulación de mutaciones en genes incluyendo el gen p53 (Supresor tumoral). Cuando el daño alcanza un nivel tal que no puede ser reparado totalmente, las células entran en apoptosis o muerte celular programada. En la respuesta frente al estrés celular, la proteína del p53 se estabiliza temporalmente y se acumula en el núcleo, donde regula la transcripción de diferentes genes que participan en la detención del ciclo celular en determinados pasos, en la reparación del DNA o la apoptosis. Cuando este gen se encuentra mutado se altera todo este sistema de regulación. La radiación UV es responsable de mutaciones puntuales en p53.¹¹

La radiación UV puede estar implicada durante los tres estadios de la formación de un cáncer: inicio, promoción y progresión. Durante la fase inicial, los fotoproductos no reparados originados por efecto de la radiación UV pueden ocasionar mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumor y las células epidérmicas portadoras de estas modificaciones propagarse, a partir de la expansión clonal. Una irradiación UV continua permite la progresión tumoral mediante la selección de clones de células resistentes a la apoptosis. ¹¹

2.2.3.2 Alteración de las señales de transducción

La transducción de señales en el interior de la célula en respuesta a factores activadores o inhibidores del crecimiento. Incluyen pasos de: fosforilaciones (mediadas por quinasas de serina, treonina o tirosina), desfosforilaciones, e hidrólisis de guanosín trifosfato (GTP). Muchas de las enzimas que intervienen en estas reacciones: quinasas, fosfatasas o GTPasas, son productos de protooncogénes, entre ellos c-raf, c-rac, c-ras (Cuyos productos modifican la dinámica del citoesqueleto y la transcripción de varios genes). ¹²

La exposición UV induce la producción de citoquinas, incluyendo la producción de interleuquina (IL) -1, el factor de necrosis tumoral (TNF), y la IL-6. Estas cascadas de señalización conducen a la activación de la cascada del ácido araquidónico, que estimula las reacciones oxidativas y fosforilativas que inducen la transducción de señales e iniciar la liberación de histamina secundaria a la degranulación de mastocitos y la liberación a partir de queratinocitos. Estas vías causan

translocación de factores de transcripción en el núcleo, donde dan lugar a cambios en la expresión génica.¹⁰

2.2.3.3. Efectos inflamatorios

La luz absorbida induce cambios fotoquímicos en los cromóforos que resultan en eritema e inflamación. La luz UV potencia la producción de metabólicos del ácido araquidónico, citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión y mediadores derivados de mastocitos. Los ROS que resultan de la exposición UV inducen peroxidación lipídica y la destrucción celular.^{10,11}

Ciclooxigenasa (COX): La importancia de la respuesta inflamatoria en la progresión de las QA se basa en la observación de que, antes de que progrese a CEC, hay un período durante el cual las lesiones iniciales están sensibles e inflamadas. Las COXs son enzimas que limitan la velocidad del metabolismo del ácido araquidónico y producción de prostaglandinas (PG). La COX-2 es la principal isoforma sensible a luz UV en la piel humana, y desempeña un papel clave en la inflamación inducida por radiación UV, así como en la inmunosupresión, y la apoptosis. Como resultado, la inhibición farmacológica de esta vía es un mecanismo que se ha utilizado en el tratamiento de QA.¹⁰

Fas (CD95): Una serie de pasos señalan la progresión de formas asintomáticas de QA a formas inflamatorias y CEC. La respuesta inflamatoria intensa incluye un aumento significativo en los linfocitos T y las células de Langerhans. En la progresión de QA a CEC se observa una disminución en el número de células del infiltrado, aumento de p53 inmunorreactivo y el inhibidor de la apoptosis bcl-2,

disminución de Fas (CD95) y el ligando Fas (miembros de la familia de proteínas de necrosis tumoral), que son críticos para iniciar la apoptosis. Fas puede ser uno de los mecanismos de defensa más importantes contra la carcinogénesis inducida por UV, ya que elimina las células con alteraciones del ADN. En la piel normal los queratinocitos expresan CD95 en las membranas citoplasmáticas y puentes intercelulares de la capa basal, en los queratinocitos de la piel crónicamente expuesta al sol, se observa un aumento en la expresión de CD95 en la epidermis, en QA, se ha observado una completa ausencia de Fas en la mayoría de los casos.¹⁰

Factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF): MIF es un importante vínculo entre la inflamación crónica y el desarrollo de cáncer de piel no melanoma. La sobreexpresión de MIF reduce la expresión de p53.¹⁰

2.2.3.4. Inmunosupresión inducida por UV

La inmunosupresión inducida por UV se produce como resultado de daños en el ADN, liberación de citoquinas, células presentadoras de antígeno y linfocitos T inmunosupresores; estas alteraciones conducen a la disminución de la inmunovigilancia y la proliferación de células tumorales.^{10,11}

Células T reguladoras Foxp3+: Las células T reguladoras (Treg) que expresan el marcador p3 forkhead box (Foxp3) poseen propiedades inmunosupresoras que inhiben directamente las células efectoras contra las células tumorales; el incremento de Treg Foxp3+ se asocia con la progresión de QA a CEC. Los Treg Foxp3+ inducen inmunosupresión por la secreción de citocinas como IL-10 y factor

de crecimiento transformante- β (TGF- β), que producen inhibición de activación y proliferación de CD4, y la inhibición de la activación de células dendríticas así como la producción de citoquinas; el resultado final es la inhibición de la activación de CD8 que es la principal línea de defensa contra tumores. Así los Treg Foxp3+ suprimen la respuesta inmune, y fomentan la tolerancia al tumor.¹⁰

Los receptores tipo Toll (TLR): desempeñan un papel central en el sistema de defensa inmunitario cutáneo, se han descrito TLRs en queratinocitos, fibroblastos, células presentadoras de antígeno, y los melanocitos. La activación de los TLRs conduce a la producción de estímulos inflamatorios a través de diferentes vías de señalización intracelular. También desempeñar un papel en la homeostasis del tejido. La activación de los TLR requiere de la producción de interferón-alfa y otras citoquinas.¹⁰

Factor activador de plaquetas (FAP) y Ácido urocánico (UCA): Dos acontecimientos muy tempranos en la inmunosupresión inducida por UV son la secreción de FAP y la isomerización del fotorreceptor trans-UCA a la forma inmunosupresora cis-UCA. El FAP es un fosfolípido derivado del ácido araquidónico, se produce durante el estrés oxidativo inducido por la luz UV. Cis-UCA induce inmunosupresión mediante la unión al receptor 2A para serotonina (5-HT_{2A}r). Tanto el FAP y cis-UCA producen aumento de ROS, que pueden asociarse a daño genético, alteraciones de la reparación del ADN, e inmunosupresión.¹⁰

ADN mitocondrial (ADNm): El ADNm es un indicador sensible de la exposición UV. El ADNm codifica para polipéptidos constituyentes de moléculas esenciales

de la fosforilación oxidativa (NADH dehidrogenasa, ATP sintetasa, citocromo oxidasa y citocromo b) y para moléculas de ARN. La fosforilación oxidativa juega un rol importante en la regulación del estado redox celular vía la reoxidación del NADH.¹³

Las deleciones a nivel mitocondrial son mayores en piel expuesta a RUV, esto se explica por la incapacidad mitocondrial para reparar el daño y la falta de histonas (proteínas básicas del núcleo celular que protejan el ADN) a este nivel. Este daño en el genoma mitocondrial puede afectar a la capacidad para la fosforilación oxidativa mitocondrial.¹⁰

2.2.3.5. p53 y Apoptosis

La expresión y activación de p53 en epidermis ocurre en respuesta a la radiación. p53 actúa deteniendo el ciclo celular y activando sistemas de reparación en células dañadas. Ante un daño irreparable, induce apoptosis. El gen p53 es un regulador clave en la apoptosis de queratinocitos, induce expresión de los miembros de la familia Bcl-2 a nivel de membrana mitocondrial, lo que lleva a la pérdida de citocromo C y la activación proteolítica de la vía de las caspasas. El p53 también activa las proteínas del receptor de Fas (CD95), el factor de necrosis tumoral (TNF). Las mutaciones del p53 son el primer paso en la oncogénesis; cuando p53 adquiere una mutación inducida por UV, pierde su capacidad para regular la transcripción de los mecanismos de protección, y la proliferación de células mutadas. En ausencia de reparadores del DNA las células acumulan mutaciones. La pérdida de función de p53 también conduce a translocaciones y

deleciones cromosómicas, lo que genera CEC invasores con cariotipos complejos. Las mutaciones en p53 son la anomalía genética más común encontrada en hasta el 80% de los canceres humanos, también ha sido identificada en el 50% de las lesiones de QA.¹⁰

2.2.4. Factores de riesgo

2.2.4.1 Factores geográficos de residencia

Hay mayores tasas de prevalencia de QA en países cercanos al ecuador.^{14,15}

2.2.4.2 Exposición solar

La exposición crónica a la radiación UV es conocido como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la QA y el CEC; el antecedente de quemaduras solares intermitentes y en edades tempranas (antes de los 20 años) se asocia a cáncer de piel de tipo melanoma y no melanoma.¹⁴

Los individuos con exposición solar ocupacional (obreros de la construcción, pescadores comerciales, agricultores, tienen mayor riesgo de desarrollar lesiones cutáneas pre-malignas y malignas.¹⁶

2.2.4.3 Desórdenes genéticos

Los individuos con albinismo, síndrome de Bloom, síndrome de Cockayne, xeroderma pigmentoso y síndrome de Rothmund- Thompson tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias cutáneas.¹⁷

2.2.4.4 Factores étnicos

Individuos con pelo rubio o rojo, ojos claros (azules o verdes), piel blanca (fototipo I-II), tienen mayor riesgo de presentar lesiones múltiples.^{8,18}

2.2.4.5 Factores iatrogénicos

Son considerados como factores de riesgo la exposición repetida a los rayos UVA con o sin combinación de psoralenos (PUVA), la administración de radioisótopos o rayos X, cualquier tipo de tratamiento con hidroxiurea, el uso de terapias inmunosupresoras en el tratamiento de los receptores de trasplantes de órganos. Los receptores de trasplantes de órganos, tienen un riesgo 250 veces mayor de desarrollar QA y 100 veces mayor de desarrollar un CEC invasivo.¹⁹

2.2.4.6 Edad

Es uno de los factores de riesgo más importante, todos los estudios epidemiológicos indican que la prevalencia de QA incrementa con la edad, en caucásicos, la prevalencia es menor al 10% en la tercera década de la vida; e incrementa a más del 80% después de la séptima década de la vida.⁸

2.2.4.7 Género

El género masculino es el más afectado especialmente en edades tempranas, este hallazgo se ha relacionado con actividades ocupacionales o recreativas.⁸

2.2.5. Clasificación

En el año 2000 Cockrell y colaboradores, modifican la clasificación de 1999 y la dividen en grados considerando hallazgos clínicos e histopatológicos.²⁰

Criterios propuestos para la clasificación de las neoplasias intraepidérmicas de queratinocitos.

Grado	Criterio Clínico	Criterio histológico
I	Placa, o mancha eritematosa en piel con fotodaño, sin aspereza o hiperqueratosis.	atipia focal de los queratinocitos basales en menos de un tercio de la epidermis
II	Pápula o placa eritemato escamosa con superficie hiperqueratósica e induración variable.	Atipia focal de queratinocitos de al menos los dos tercios inferiores de la epidermis; hiperqueratosis focal que alterna áreas de paraqueratosis y ortoqueratosis, se conserva el acrosiringio; acantosis prominente.
III	Placas induradas eritemato escamosas en la piel con fotodaño, puede haber pigmentación.	Atipia difusa de queratinocitos que compromete todo el espesor de la epidermis; paraqueratosis, acantosis, papilomatosis con compromiso de anexos.

En el año 2007 Rowert-Huber y colaboradores, modifican la clasificación anterior y crean una clasificación clínica en grados (grado I, II y III), según el espesor de las lesiones de QA.²¹

Clasificación clínica Rowert-Huber para Queratosis Actínicas

Grado	Características
Grado I	Delgadas (se palpan pero no son visibles)
Grado II	Espesor moderado (se ven y se palpan)
Grado III	Gran espesor o gruesas (hiperqueratósicas)

En el año 2006, dentro del marco de las Guías Europeas para el tratamiento de las QA, fue publicada clasificación de acuerdo al aspecto clínico de las lesiones: Eritematosa, Queratósica, Atrófica, Hipertrófica o Cuerno cutáneo, Verrugosa, Pigmentada, Liquenoide.^{22,23}

2.2.6 Histopatología

Histológicamente QA se caracteriza por proliferación desordenada con queratinocitos atípicos en la epidermis.²⁴

Epidermis: Proliferación de queratinocitos atípicos en la epidermis con aumento del número de mitosis, queratinocitos disqueratósicos o necróticos que revelan pérdida de la polaridad, núcleos pleomórficos y grandes, a menudo hipercromáticos con atipia citológica. Los cambios microscópicos se limitan a focos en la epidermis, la epidermis muestra una arquitectura anormal debido a la acantosis irregular. Se encuentra hiperqueratosis, con focos de paraqueratosis alternado con ortoqueratosis

Unión dermoepidérmica: La unión dermoepidérmica parece irregular.

Dermis: QA ocurre siempre en asociación con elastosis solar de la dermis.

2.2.6.1 Clasificación histopatológica según evolución

Según las alteraciones presentes en epidermis y dermis, se divide a las lesiones en tempranas y completamente desarrolladas.²¹

Criterios histológicos de Queratosis Actínicas según evolución

Tempranas	Completamente desarrolladas
Focos de queratinocitos atípicos (núcleos pleomórficos e hipercromáticos) en la capa basal de epidermis.	Hiperplasia de epidermis (a veces atrofia).
Alternancia de orto y paraqueratosis.	Alternancia de orto y paraqueratosis.
Elastosis actínica en dermis superficial.	Redes de crestas en columnas.
Agrupamiento de núcleos.	Queratinocitos epidérmicos atípicos en todo el espesor de la epidermis.
	Queratinocitos atípicos en anexos epiteliales.
	Células disqueratósicas y figuras

mitóticas atípicas.

Elastosis actínica en dermis superficial.

Infiltrado linfocitario de densidad variable.

2.2.6.2 Clasificación histopatológica por grados

Fue propuesta una clasificación histopatológica de tres grados que varían según la extensión de los queratinocitos atípicos en la epidermis y el grado de atipia citológico.^{20,21}

Grado I (leve): Los queratinocitos atípicos se encuentran en la capa basal y suprabasal, estarían limitados al tercio inferior de la epidermis.

Grado II (moderado): Los queratinocitos atípicos se extenderían hasta los dos tercios inferiores de la epidermis.

Grado III (grave): Los queratinocitos atípicos abarcarían todo el espesor de la epidermis.

2.2.6.3 Variantes histopatológicas

Algunos autores identifican cinco subtipos histológicos de QA: hipertrófica, atrófica, pigmentada, bowenoide y acantolítica. Se ha agregado una forma liquenoide.^{25,26}

Hipertrófica o cuerno cutáneo: Marcada ortoqueratosis alternado con paraqueratosis, mostrando generalmente una epidermis con hiperplasia tipo psoriasiforme y leve papilomatosis.

Atrófica: Epidermis adelgazada y carece de crestas, los queratinocitos atípicos predominan en la capa basal, siendo la hiperqueratosis usualmente leve.

Pigmentada: La melanina es excesiva en la capa basal, y ocasionalmente los queratinocitos atípicos también están melanizados.

Bowenoide: Es casi indistinguible de la enfermedad de Bowen, pero en esta última, predomina de manera considerable la paraqueratosis, y no la alternancia de ortoqueratosis y paraqueratosis como en QA.

Acantolítica: Por encima de las células basales atípicas, presenta lagunas, similar a lo encontrado en la enfermedad de Darier, pudiendo contener algunas células acantolíticas disqueratósicas.

Liquenoide: Muestra un denso infiltrado linfocitario en banda en la dermis papilar y alteración vacuolar en la unión dermoepidérmica.

2.2.7 Dermatoscopía

Pueden dividirse en lesiones pigmentadas y no pigmentadas. Las lesiones no pigmentadas se caracterizan por un patrón de fresa o frutilla, sobre un fondo eritematoso o pseudo-rojo. Se observan las aperturas foliculares rodeadas por un halo de color blanquecino o blanco amarillento (pseudo-red rojiza y borrosa) y un patrón vascular con vasos finos y ondulados que rodean a los folículos pilosos. Las queratosis actínicas pigmentadas se caracterizan por una pseudored marrón, y glóbulos alrededor de las aperturas foliculares, que corresponden a macrófagos cargados de melanina en la dermis superior. ⁴

2.2.8 Diagnóstico

El diagnóstico de QA se basa, en el aspecto clínico de las lesiones, algunos estudios muestran valores predictivos positivos para el diagnóstico clínico, entre el 81 % y el 94 % en comparación con el examen histopatológico.²⁷ Por lo que se ha señalado que el diagnóstico clínico es suficiente y confiable para la detección oportuna de estas lesiones.²³ Sin embargo, otros estudios ponen en evidencia la importancia de la confirmación histológica de lesiones con aspecto clínico clásico de QA, en pacientes con antecedentes de cáncer de piel y la falta de correlación clínico patológica de algunas lesiones.²⁷

2.2.8.1 Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la QA es clínico, para la correcta evaluación en 1995 se propuso una guía para el acercamiento diagnóstico.²⁸

Estos criterios son:

A. Clínicos

1. Historia clínica puede incluir:

- a) Evaluación general del estado de salud
- b) Tiempo de evolución de la lesión
- c) Cambio en el patrón de crecimiento
- d) El tratamiento previo
- e) Factores de riesgo para el desarrollo de la QA

-
- 1) Piel clara
 - 2) Exposición UV excesiva (profesional / recreativo)
 - 3) Radiación ionizante
 - 4) Latitud geográfica
 - 5) Reflejantes (sol, nieve, cemento)
 - 6) inmunosupresión

2. Examen físico (QA)

- a. Incluyen áreas expuestas al sol.
- b. Apariencia: pápulas o manchas mal definidos, o placas con escama en la superficie; de color rojo-marrón o amarillo.
- c. Lesiones pigmentadas de diferentes colores.
- d. Hiperqueratosis que puede formar cuerno cutáneo.
- e. Inspección física: más fácilmente palpable que vista.
- f. Tamaño: de 1 a 2 mm a varios centímetros de diámetro.
- g. Puede ser sintomático, muchos pacientes presentan prurito, ardor o sensibilidad del área afectada
- h. Características que sugieren la progresión a CEC incluyen: eritema, erosión, el dolor, la hiperqueratosis o aumento de tamaño

B. Diagnóstico

Las QA pueden ser diagnosticadas clínicamente, la biopsia puede estar indicada para verificar el diagnóstico o excluir neoplasias subyacentes.

Secciones de biopsia muestran grados variables de atipia epidérmica y maduración anormal de los queratinocitos.

2.2.9 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial clínico de QA incluye: ^{6,27}

- Lupus eritematoso discoide: distinguible por la atrofia y dilatación del folículo piloso
- Queratosis seborreica: Se diferencia por aperturas foliculares y pseudoquistes de millium, aunque puede llegar a confundirse con QA no pigmentadas.
- CBC y melanoma: Pueden confundirse con QA pigmentadas.
- Verrugas vulgares: La variedad filiforme puede producir lesiones similares a cuernos cutáneos.
- CEC: Puede producir un cuerno cutáneo similar a la QA.
- Queratosis arsenicales
- Queratoacantoma en desarrollo
- Acantoma acantolítico
- Psoriasis
- Acroqueratosis verruciforme
- Enfermedad de Bowen
- Infecciones fúngicas profundas

Para realizar el diagnóstico diferencial entre QA pigmentada, melanoma tipo lentigo maligno y CBC pigmentado y/o superficial, es necesario el estudio

histopatológico de las lesiones o el uso de otros métodos complementarios, como el dermatoscopio.²²

2.2.10 Tratamiento

El aumento de la evidencia científica y un gran número constante de estudios hacen que el tratamiento de las QA sea un campo amplio.²⁹

El tratamiento temprano de las lesiones se puede justificar por varias razones entre las que se cuentan: 1. La QA es una enfermedad crónica y progresiva de la piel asociada con mayor riesgo para desarrollar CEC; 2. No es posible predecir que lesiones progresaran a CEC, pero la evidencia histológica indica que la mayoría de los CEC provienen de QA, 3. El diagnóstico temprano y el tratamiento de las lesiones actínicas reducen el riesgo de presentar CEC invasor.¹

El manejo óptimo e integral de las QA requiere de 5 pasos que incluyen: 1. exámenes periódicos dermatológicos, 2. terapia de campo dirigida, 3. tratamiento directo de la lesión, 4. la educación del paciente con respecto a la fotoprotección.⁵

2.2.10.1 Terapia física dirigida contra la lesión

Las terapias dirigidas a destruir físicamente la lesión deben ser consideradas para lesiones aisladas o incipientes. Esta terapia es rápida, sencilla, y ofrece adecuada eliminación de las lesiones anormales.⁵

Los procedimientos destructivos son de primera línea de elección para el tratamiento de las QAs aisladas.²⁹

Curetaje o rasurado: Los procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de las QA no se realizan de forma rutinaria, los estudios al respecto no evalúan periodo de remisión de las lesiones posterior al rasurado; pero se consideran una buena opción para lesiones únicas o hiperqueratósicas.²⁹

Como ventaja proporciona una muestra para el examen histológico de las lesiones sospechosas; el procedimiento puede ser seguido por electrocauterización para hemostasia. Esta técnica requiere anestesia local, y la complicación más frecuente es el tipo de cicatrización residual.⁵

Crioterapia o criocirugía: Método rápido, eficaz y bien tolerado, con un rango de curación de 32 a 88%, llegando hasta el 98,9%. Se utiliza nitrógeno líquido (-195,8°C).³⁰ Los resultados terapéuticos dependen del "tiempo de congelamiento", definido como el tiempo desde el blanqueamiento hasta el inicio de la descongelación. La remisión completa de las QA se relacionan con un mayor tiempo de congelación, siendo 39% con <5 segundos, el 69% con > 5 segundos y el 83% con > 20 segundos de tiempo total de congelación. Los efectos secundarios de la crioterapia son dolor, eritema, edema, ampollas, hipo e hiperpigmentación, en raras ocasiones, cicatrices y pérdida de anexos. Los resultados cosméticos no son buenos si se compara con otras técnicas como Terapia fotodinámica (PDT).²⁹ A 24 semanas de seguimiento la eficacia es cercana al 90%.⁵

2.2.10.2 Terapia de campo

La terapia de campo incluye procedimientos que son técnicas de ablación y productos para aplicación tópica que contienen agentes farmacológicos que producen cambios biológicos en las células transformadas de las QA, lo que lleva a su eliminación. La dermoabrasión, los peelings químicos, los láser son ejemplos de técnicas ablativas. Las terapias tópicas son no invasivas y pueden reducir el riesgo de dolor, infección y cicatrización en comparación con el tratamiento ablativo. Tratamientos de uso frecuente incluyen 5-fluorouracilo tópico (FU), imiquimod, y el diclofenaco. Todos estos agentes causan reacción inflamatoria de diferentes grados en la piel a través de diferentes vías bioquímicas que conducen a la eliminación de las QA.⁵

2.2.10.2.1 Técnicas ablativas

Dermoabrasión:, las capas de la piel se eliminan quirúrgicamente utilizando una fresa rotatoria de diamante o cepillo de alambre para eliminar la piel con fotodaño y las lesiones de QA en las áreas tratadas.⁵

Peeling: Las exfoliaciones químicas o peelings remueven la piel a una variedad de profundidades basado en el agente químico usado.⁵ El ácido tricloroacético al 35% (TCA), los alfa-hidroxiácidos, los beta-hidroxiácidos, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido fenólico, y el cloruro de cinc son algunos de los agentes empleados. Ninguno de ellos está aprobado para el tratamiento de la QA. Las QA muestran una reducción de aproximadamente 75% después de una exfoliación

química con la solución de Jessner, sin embargo, la tasa de recurrencia después de un año es de 25-35%, que se considera elevada.²⁹

Láser ablativo: Produce destrucción física de las QA Para lesiones únicas se prefiere láser de dióxido de carbono (CO₂), y Erbio:itrio-aluminio-granate (Er:YAG) y para QA múltiples es útil el láser peeling (modo swift).^{22,29} Las tasas de respuesta para el láser de CO₂ son de 58 a 100%, a los 3,3 meses se reportan 14,3% de recurrencias. Los efectos secundarios incluyen dolor, inflamación local, hiper o hipo pigmentación, y cicatrices.²⁹

2.2.10.2.2 Tratamiento farmacológico tópico

Requieren periodos de tratamiento prolongados durante el que los pacientes pueden experimentar reacciones cutáneas localizadas incluyendo resequedad, eritema, prurito y ardor; estas reacciones pueden persistir por 2 semanas a 30 días después de la suspensión del tratamiento. A menudo hay un aumento inicial en el recuentos de lesiones, esto se debe a que el proceso inflamatorio revela y trata las lesiones subclínicas durante el tratamiento activo.⁵

Diclofenaco al 3%, ácido hialurónico 2,5%: Inhiben las enzimas ciclooxigenasa 1 y 2 (COX1, COX2) en el metabolismo del ácido araquidónico, lo que resulta en propiedades anti-inflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Los efectos antiproliferativos se consiguen al inhibir la acción de los metabolitos del ácido araquidónico, que estimulan la angiogénesis, y median la conversión de pro-cancerígenos a carcinógenos, e incrementan la invasividad de las células tumorales. Se recomienda la aplicación 2 veces al día por 90 días. La tasa de

respuesta clínica e histológica es de **40%** Los efectos secundarios incluyen prurito, eritema, xerosis, hiperestesia, parestesia.^{22,29}

Imiquimod: Es un activador de monocitos y macrófagos a través de receptores toll-like (TLR), principalmente TLR-7; mejoran la presentación de antígenos a las células T, otros efectos incluyen la síntesis y la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, como IL-2, IL-6, IL-12, TNF-alfa e IFN-alfa. El aclaramiento completo de las lesiones ocurre entre el 45 y 85%, con un promedio del **50%**. Los efectos adversos son de leves a moderados. Las reacciones locales incluyen eritema, prurito, sensación de ardor, dolor, sequedad, descamación.²⁹

Terapia fotodinámica (PDT o TFD): Es un tratamiento no invasivo que consta de 2 etapas, la primera implica la aplicación del precursor del agente fotosensibilizante en la zona afectada, el cual es absorbido por las células dañadas; en la segunda etapa, después de varias horas, el área a tratar se ilumina con luz visible (en el rango azul o rojo), que conduce a la producción de radicales libres de oxígeno que inicia una reacción fotoquímica tisular tóxica.⁵ La apoptosis de las células diana se debe a especies reactivas del oxígeno (ROS) particularmente átomos de oxígeno, por lo que la reacción inflamatoria es de ayuda en la erradicación de células tumorales residuales. Los dos agentes fotosensibilizantes aprobados son el ácido 5-aminolevulínico (ALA) y el metil aminolaevulinato (MAL) que es más lipofílico. Ambos son profármacos que se convierten endógenamente por la ruta de biosíntesis del hemo en protoporfirina IX (PpIX) que es fotosensibilizante, En el segundo paso se puede usar luz azul o roja. La menor penetración de la luz azul de 410 nm (1 a 2 mm) es adecuada para queratosis actínicas no hiperqueratósicas, mientras que la luz roja de 635 nm

puede penetrar hasta 6 mm y resulta de mayor utilidad en tejidos más profundos o lesiones hiperqueratósicas. Las tasas de respuesta pueden ser diferenciados por la morfología de las lesiones, por ejemplo, en QA finas la remisión completa es del **75%**, **66%** en QA gruesas y 52% para formas hiperqueratósicas. Las tasas de respuestas documentadas 3 meses después del tratamiento son entre **75% y 79%**.²⁹ El dolor agudo es un efecto secundario de la terapia fotodinámica, también aparece eritema y edema; después de unos días, costras y una erosión superficial. El resultado cosmético es muy bueno, debido a que la reacción fototóxica no se extiende en la dermis.⁵

2.2.10.2.3 Otras terapias

Retinoides locales y orales: en la profilaxis y tratamiento de CPNM, aunque su valor para el tratamiento de las QA es menos evidente. Sus mecanismos de acción incluyen los efectos en la diferenciación celular y antioxidantes. Los efectos secundarios de los retinoides aplicados tópicamente son fotosensibilidad, eritema, erosión, prurito y dolor.²⁹

Inhibidores de COX-2: Se ha mencionado el uso de un inhibidor oral de la COX-2 en la prevención y el tratamiento del cáncer de piel para tumores sólidos. El mecanismo es la inducción de vías de apoptosis; pero, los efectos secundarios sistémicos cuando se evalúa riesgo-beneficio limitan el uso de este grupo terapéutico.²⁹

Resiquimod: Mecanismo de acción similar a imiquimod pero más potente, con tasas de aclaramiento de lesiones entre el **77 y el 90%**, y con una mejor tolerancia, no se usa en la práctica clínica. ²⁹

Radioterapia: se considera obsoleto para la erradicación de las QA, debido al efecto co-cancerígeno de rayos-X. ^{22,29}

Nuevas terapias tópicas: colchicina tópica, nicotinamida (vitamina B3)1%, dobesilato de potasio al 5% crema, piroxicam 1% en gel. ^{5,29}

Extractos de plantas: El triterpeno (extraído de la corteza de abedul) y compuesto en mayor medida por betulina, inhibe el crecimiento de queratinocitos cancerígenos. ²⁹

PEP005 (ingenol mebutato), se obtiene de la savia de la planta *Euphorbia peplus*, comercializado como Picato ®, acaba de ser aprobado por la FDA, en un estudio fase IIa, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, se evaluó la eficacia de PEP005 0:05%, mostró una tasa de aclaramiento de **71%**; otros dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, mostraron la desaparición completa de todas las QA en el área de tratamiento después de 3 días consecutivos de tratamiento; la principal ventaja es la inducción de la necrosis de las lesiones y la citotoxicidad específica por anticuerpos dependiente de neutrófilos ^{5,29}

Fotoprotector: Para la prevención y el tratamiento de las QA. ^{5,29}

2.2.10.3 5-Fluorouracilo (5-FU)

El 5-FU se considera el tratamiento de elección para las QA.³¹ Es el agente de uso más difundido entre los tratamientos de aplicación tópica. Es un antimetabolito que tiene la misma estructura del uracilo, pero con el reemplazo del átomo de hidrógeno en posición 5 por otro de flúor.³²

El 5-FU tópico se utiliza en la práctica clínica desde la década de 1960, La *Food and Drugs Administration* de los Estados Unidos (FDA) aprobó en 1970 la utilización de la crema al 5% de 5-FU para el tratamiento de las queratosis actínicas en cualquier localización.³³

2.2.10.3.1 Mecanismo de acción

Es un análogo de uracilo con un átomo fluorado en la posición C-5 que reemplaza al hidrogeno, ingresa a las células usando los mismos mecanismos facilitadores de transporte que el uracilo. A nivel intracelular es convertido a sus metabolitos activos: fluorodesoxiuridina monofosfato (FdUMP), fluorodesoxiuridina trifosfato (FdUTP) y fluorouridina trifosfato (FUTP); estos metabolitos activos interrumpen la síntesis de RNA y la acción de la enzima timidilato sintetasa (TS). El catabolismo del 5-FU sucede por acción de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), la que convierte el 5-FU en dihidrofluoracilo (DHFU), más del 80% de este proceso sucede en el hígado, donde la DPD es expresada.³⁴

El 5-FU tiene acción específica en la fase S del ciclo de la división celular. La actividad se produce como resultado de su conversión a un metabolito activo en los tejidos e incluye la inhibición de la síntesis de DNA y RNA.³³

2.2.10.3.2 Farmacodinamia y farmacocinética

Se estima que la absorción sistémica del 5-FU administrado por vía tópica es del 5 al 10% de la dosis aplicada, prácticamente insignificante.^{34,35} La absorción del 5-FU tópica es limitada, siendo mayor en regiones cutáneas alteradas que en la piel indemne.³⁶ En algunos estudios con 5-FU por vía tópica no han proporcionado información acerca de distribución, metabolismo y eliminación, ya que ni los métodos de alta densidad de detección son capaces de detectar el medicamento en plasma y líquidos corporales, para conocer su comportamiento cinético.^{34,35} No obstante, administrado por vía sistémica se sabe que es metabolizado en hígado y 60% a 80% se excreta por vía respiratoria en 8 a 12 horas como dióxido de carbono, el 15% se elimina por orina como fármaco original.³⁴

2.2.10.3.3 Efectos adversos

Todos los pacientes presentan eritema, dolor, inflamación y erosión.³⁰ El efecto adverso más frecuente es la irritación de la piel; también se presentan xerosis, eritema, edema, erosión, dolor y ardor.³⁷ La frecuencia de efectos adversos reportados por Loven y cols. fueron eritema en el 100% de los casos; erosión o úlcera en el 95.2%; resequedad, ardor y prurito en el 85.7% de los casos; dolor en el 57.1% y edema en el 47.6% de los individuos tratados. Se ha reportado que la máxima irritación se presenta en el día 14 del tratamiento.³⁸

Según el material publicado en la Guía de Referencia Médica, "la administración del medicamento debe ser continua hasta que la respuesta inflamatoria llegue a erosión, necrosis y etapa de ulceración"³⁰

En casos muy raros puede ocurrir agranulocitosis tóxica, especialmente en pacientes con defecto de la enzima DPD.²⁹

En 1998 Epstein y cols. Publicaron una escala de severidad para efectos adversos.³⁹ Dicha escala no está validada

Escala de severidad de efectos de Epstein³⁹

Grado	Características
0	normal o leve enrojecimiento
1	eritema definido, sin erosión, cosméticamente aceptable
2	eritema marcado con un poco de erosión, la tolerabilidad limítrofe
3	fuerte erosión no es aceptable por cualquier paciente
4	reacción grave con costras, exudación, e hinchazón Exigir el cese inmediato de 5-FU tratamiento

2.2.10.3.4 Respuesta al tratamiento

Se puede esperar una tasa de respuesta del **50%** con 5-FU al 5%.²⁹

2.2.10.3.5 Dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)

La DPD, que también se conoce como deshidrogenasa dihidrouracilo, dihidrotimina deshidrogenasa, o reductasa uracilo, participa en la vía de degradación de las bases de pirimidina, uracilo y timina. Adicionalmente, es responsable de la degradación del antimetabolito análogo 5-FU.⁴⁰

Se estima que más de un 80% del 5-FU administrado es catabolizado por la DPD, esta enzima es limitante de esta degradación y tiene un papel crítico tanto en la efectividad antineoplásica como en la toxicidad del 5-FU. Por lo tanto, una actividad intratumoral elevada de la DPD se correlaciona con un aumento del aclaramiento de 5-FU y resistencia al mismo. Contrariamente, una actividad disminuida de la DPD por deficiencia completa o parcial de la misma, tienen una menor capacidad para degradar al 5-FU, con mayor probabilidad de sufrir toxicidad.⁴¹

En general, la toxicidad relacionada con la administración de 5-FU incluye síntomas gastrointestinales, mielosupresión y excepcionalmente (<1%) neurotoxicidad. En los sujetos con déficit de DPD, la administración de 5-FU desencadena un cuadro similar al que tendría lugar en una situación de sobredosificación accidental, incluyendo fiebre (asociada a una marcada neutropenia), mucositis, estomatitis y diarrea. En los casos más graves aparecen complicaciones neurológicas tales como ataxia cerebelar, alteraciones de la función cognitiva y disminución del nivel de consciencia llegando a presentarse un estado comatoso e incluso la muerte.^{42,43}

Dichos efectos adversos han sido unificados y validados por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos.⁴⁴

El gen de la DPD está en la región cromosómica 1p22. Los pacientes con síntomas clínicos de esta deficiencia son homocigóticos; los que presentan toxicidad ante el 5-fluoruracilo pueden ser homo o heterocigóticos.^{42,43}

El déficit total de DPD constituye una enfermedad rara autosómica recesiva que se manifiesta en la primera infancia y se caracteriza por déficit neurológico, retraso mental, convulsiones e hiperuraciluria. Sin embargo, la deficiencia parcial de DPD, cuya prevalencia se estima en un 3-5% en la población general, no se manifiesta fenotípicamente hasta que se produce la exposición a 5-FU.⁴²

En individuos con mutación heterocígota en el gen DPD, el aclaramiento del 5-FU solo se ve comprometido con dosis del medicamento administradas por vía parenteral superiores a 450 mg/m²; dosis de 250 mg/m² o inferiores a esta, no tienen ningún parámetro farmacocinético o clínico asociado con toxicidad.⁴¹

El diagnóstico clínico de la deficiencia de DPD resulta complejo para individuos heterocigotos, mientras aquellos homocigotos suelen ser diagnosticados desde la primera infancia. En los casos heterocigotos éste puede llevarse a cabo mediante la determinación cromatográfica de niveles altos de uracilo y timidina en plasma y orina, el análisis radioenzimático de la actividad de la DPD en las células mononucleares y/o mediante la cuantificación de la enzima a partir del ARN total en sangre. Hay que hacer ensayos enzimáticos porque la uraciluria y la timinuria también pueden aparecer en otros trastornos como la dihidropirimidinuria y en defectos del ciclo de la urea.^{42,43}

El manejo clínico de este síndrome requiere la suspensión inmediata del fármaco y la instauración de medidas agresivas de soporte. En casos de toxicidad intensa se inicia terapia intrahospitalaria con tiamina y corticoides.⁴²

Criterios de terminología comunes del Instituto Nacional del Cáncer para fenómenos adversos relacionados con quimioterapéuticos. ⁴⁴

Propuestos y validados por el Instituto Nacional de Cancerología de Estados Unidos (NCI), son una terminología descriptiva que se puede utilizar para la notificación de eventos adversos (EA) relacionados con agentes quimioterapéuticos. Incluyen una clasificación que evalúa la severidad en escala de 1 a 5; y una definición para cada término.

Criterios de terminología comunes del Instituto Nacional del Cáncer para fenómenos adversos. ⁴⁴

Fenómeno adverso	Grado	Descripción
Náuseas	1	Pérdida de apetito sin alteración de los hábitos de alimentación.
	2	Ingesta oral reducida sin pérdida de peso, deshidratación o desnutrición significativa.
	3	Ingesta oral de calorías o líquidos insuficiente; se indica NPT u hospitalización.
	4	No se conoce el grado.
	5	No se conoce el grado.
Vómitos	1	1–2 episodios (separados por 5 minutos) en 24 h.
	2	3–5 episodios (separados por 5 minutos) en 24 h.
	3	≥6 episodios (separados por 5 minutos) en 24 h; se indica alimentación por sonda, NPT u hospitalización.
	4	Consecuencias que ponen en peligro la vida; se indica una intervención urgente.
	5	Muerte.
Anemia	1	Hemoglobina (Hb) -10.0 g / dl
	2	10-8 g/dl
	3	8-6.5 g/dl
	4	<6.5 g/dl
	5	Muerte
Leucopenia	1	Normal-3000/mm ³ Leucocitos

	2	3000-2000/mm ³
	3	2000-1000/mm ³
	4	< 1000/mm ³
	5	Muerte
Neutropenia	1	Normal-1500/mm ³ Neutrófilos
	2	1500-1000/mm ³
	3	1000-500/mm ³
	4	< 500/mm ³
	5	Muerte
Trombopenia	1	Normal-75000/mm ³ Plaquetas
	2	75000-50000/mm ³
	3	50000-25000/mm ³
	4	< 25000/mm ³
	5	Muerte
Mucositis	1	Eritema, dolor moderado, úlceras no dolorosas
	2	Eritema con edema y úlceras dolorosas pero que permiten la ingesta oral
	3	No es posible la ingesta oral
	4	Requiere nutrición enteral o parenteral
	5	Muerte

2.2.10.4 Efectividad del tratamiento

Todas las terapias descritas anteriormente reducen el número de QA comparadas contra placebo; pero, la comparación entre ellas puede ser difícil debido a varios factores; uno de ellos es que los estudios reportan diferentes variables de desenlace, lo que complica las comparaciones. ⁵

2.2.10.4.1 Evaluación de la efectividad del tratamiento

Las variables comúnmente usadas en los estudios clínicos de QA incluyen la proporción de pacientes con aclaramiento total de las lesiones, proporción de

pacientes con más de 75% de desaparición, porcentaje de reducción en lesiones diana, o porcentaje de reducción en el recuento total de la lesión.⁵

Sin embargo, en cuanto a la efectividad de los tratamientos la observación clínica no puede equipararse con los resultados histológicos, ya que divergen y se relacionan con la sobreestimación de respuestas.⁴⁵

2.2.10.5 Estrategias para mejorar la tolerancia al tratamiento

La adherencia al tratamiento disminuye en presencia de efectos adversos.⁵

Debido a que el cumplimiento del paciente puede afectar significativamente los resultados terapéuticos, la aceptabilidad del tratamiento es una parte integral para un resultado exitoso.³⁸

Se han descrito varias estrategias para reducir los efectos adversos y favorecer la tolerancia. Una de ellas es el uso de concentraciones más bajas de los tratamientos disponibles en la actualidad, por ejemplo el uso de 5-FU al 0,5% una vez al día; otro enfoque es el uso de ciclos de tratamiento con periodos de descanso, a este régimen se le conoce como terapia de ciclo discontinuo. Sin embargo ellos pueden comprometer la eficacia de los tratamientos.⁵

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las QA son uno de los diagnósticos más comunes en dermatología, por sus características histopatológicas y relación con CEC deben ser tratadas medicamente. Durante el tratamiento los pacientes pueden experimentar reacciones cutáneas localizadas incluyendo la sequedad, eritema, prurito y ardor que pueden persistir durante 2 a 30 días. El 80% a 90% de los pacientes con QA presentan reacciones locales en la piel como eritema, ardor, y ulceración; el eritema en el 100% de los pacientes; erosión o úlcera en el 95.2%; resequedad, ardor y prurito en el 85.7% de los casos; dolor en el 57.1% y edema en el 47.6% de los individuos tratados. Existe evidencia de que la intensidad de la reacción se correlaciona con la remisión de las lesiones. Se han propuesto varias estrategias para mejorar la tolerancia al tratamiento y aumentar la adherencia al tratamiento sin comprometer su eficacia, entre ellas diferentes concentraciones de 5 Fluorouracilo (5-FU), terapia de ciclo discontinuo (un intervalo sin tratamiento de varias semanas de descanso), uso de esteroides tópicos para reducir la inflamación, aunque las primeras estrategias han sido ampliamente estudiadas, no se recomiendan en ninguna guía; pues la efectividad del tratamiento puede verse afectada; el uso de esteroides tópicos se ha usado como recomendación de expertos, y la evaluación clínica sólo ha sido llevada a cabo en un estudio de 1976, en el cual se concluyó que el uso de fluocinolona no modifico los resultados clínicos de los pacientes, aunque no se realizó estudio histopatológico; el presente

estudio propone un análisis clínico e histopatológico para determinar si se modifica la efectividad del tratamiento con el uso concomitante de esteroides tópicos, para tal fin se realizara un análisis comparativo de dos grupos de pacientes, uno con esteroide tópico y el otro sin el mismo, de forma secundaria se describirán los efectos adversos más reportados por los pacientes. ^{4,5,7}

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso de hidrocortisona tópica al 1% en crema concomitante con 5-Fluorouracilo al 5% para el tratamiento de queratosis actínicas disminuye la frecuencia e intensidad de los efectos adversos del 5 Fluorouracilo sin disminuir su efectividad?

5. JUSTIFICACIÓN

En un plan de tratamiento integral se deben incluir los factores de riesgo del paciente, el número y localización de las QA, el mecanismo de acción, perfil de efectos adversos, y las estrategias para minimizarlos sin afectar la efectividad del fármaco.

El impacto de los efectos adversos en el apego de los pacientes al tratamiento ha sido ampliamente descrito.

Algunos estudios señalan que durante el tratamiento se debe producir una erosión significativa para tener un resultado adecuado; la seguridad en el uso de un corticoesteroide para prevenir la inflamación causada por la terapia 5-FU no ha sido confirmada. El uso de esteroides tópicos para disminuir los efectos adversos de tipo inflamatorio es una práctica común en la clínica que no presenta ningún nivel de evidencia.

Algunos autores consideran a la inflamación como un marcador clínico. Sargen y cols. refieren que la inflamación ayuda a medir la respuesta clínica durante el tratamiento con 5-FU y puede ser necesaria para el tratamiento efectivo del daño actínico. Para Dinehart, Si los pacientes no presentan erosión y ulceración durante el tratamiento con 5-FU, la tasa de curación cae dramáticamente.

Existe la duda razonable para querer comprobar las implicaciones del uso de esteroides tópicos en el manejo de QA con 5-FU.

6. HIPÓTESIS

Cuando se agrega hidrocortisona tópica en crema al 1% al 5 fluorouracilo, para el tratamiento de las QA no se disminuye su efectividad y si disminuyen, en más del 40%, la frecuencia e intensidad de sus efectos adversos como el eritema, prurito y la irritación manifestada como sensación de ardor.

7. OBJETIVO GENERAL

Comparar la frecuencia y tipo de los efectos adversos durante el tratamiento de queratosis actínica con 5-FU con y sin uso concomitante de hidrocortisona crema 1% durante las semanas 2, 4, 6.

7.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Comparar la efectividad del tratamiento de QA con 5-FU con y sin uso concomitante de hidrocortisona crema 1% durante las semanas 2, 4, 6 clínica e histopatológicamente.

Explorar la correlación entre diagnóstico clínico y confirmación histopatológica de queratosis actínicas en ambos grupos.

Determinar el área topográfica más afectada por las queratosis actínicas en cara.

Determinar el porcentaje de adherencia al tratamiento en ambos grupos.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 TIPO DE ESTUDIO

Investigación Clínica

8.2 DISEÑO DE ESTUDIO

Ensayo clínico aleatorizado, tripleciego, comparativo con seguimiento de 6 semanas.

8.3 DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

8.3.1 Criterios de inclusión

Pacientes de ambos géneros de 60 a 85 años de edad con diagnóstico clínico de QA localizadas en cara, sin tratamiento para QA en los últimos 6 meses.

8.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que no acepten realización de biopsia incisional pre y post tratamiento.
- Pacientes en quienes estén contraindicados el uso de 5- Fluorouracilo o esteroides tópicos.
- Pacientes con deficiencia conocida de deshidrogenasa dihidropirimidina.

-
- Pacientes en tratamiento con esteroides sistémicos.

8.3.3 Criterios para detener la intervención de forma anticipada

- Pacientes que durante el estudio presenten algún efecto adverso al 5-FU tópico que ponga en riesgo su salud.

8.3.4 Diseño de la muestra

8.3.4.1. Elección de la muestra

Se efectuará un estudio comparativo tripleciego en el que **se escogerá 1 lesión** en cara de pacientes con diagnóstico clínico de QA, que acuden al Centro Dermatológico Pascua.

8.3.4.2. Tamaño de la muestra

Se incluirán pacientes con queratosis actínicas que cumplan con los criterios de inclusión y que acudan a consulta al Centro Dermatológico Pascua.

De los eventos adversos asociados a la utilización del 5- Fluorouracilo el más objetivo es la presencia de **eritema y ulceración** cuya frecuencia esperada con base en la revisión bibliográfica es de 95% esperando una reducción de al menos 25%, con probabilidad de error tipo 1 de 0.05% de alfa unilateral y con la fórmula para comparación de proporciones, se requerirían 27 pacientes por grupo, ajustando por máximo 15% de pérdidas serían 31 pacientes por grupo

8.3.4.3 Tipo de muestreo

No Probabilístico: casos consecutivos de los pacientes de primera vez y subsecuentes que acudan a la Consulta Externa del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” con diagnóstico de QA. La forma de asignación a los grupos de tratamiento será aleatoria.

8.4 PLAN DE INVESTIGACIÓN

8.4.1 Medicamento en estudio

- 5-Fluorouracilo (5-FU) 5% crema
- Hidrocortisona crema 1%
- Cold cream en crema

8.4.2 Programa de tratamiento

Los pacientes serán divididos en 2 grupos (A y B).

- Grupo A: Recibirán para 6 semanas 5 fluorouracilo al 5% (TUBO NOCHE) e hidrocortisona crema 1% (TUBO MAÑANA).

Estarán rotulados como TUBO NOCHE y TUBO MAÑANA.

- Grupo B: Recibirán para 6 semanas 5 fluorouracilo al 5% (TUBO NOCHE) y placebo (cold cream) (TUBO MAÑANA).

Estarán rotulados como TUBO NOCHE y TUBO MAÑANA.

A todos los pacientes se les dará la indicación de aplicar el medicamento de acuerdo a la indicación del rótulo “TUBO MAÑANA” por la mañana y rotulado como “TUBO NOCHE” por la noche.

8.4.2 Queratosis actínica

Las QA son lesiones intraepidérmicas premalignas de la piel causadas por la exposición excesiva a la radiación solar, representan áreas focales de proliferación y diferenciación anormal de los queratinocitos que lleva a un riesgo de progresión a carcinoma espinocelular (CEC). Clínicamente se manifiestan como manchas o placas eritematosas, que progresivamente se recubren de una escama adherente que al desprenderse, deja una erosión superficial. Para el diagnóstico clínico se realizará exploración física en busca de lesiones compatibles con QA (Placas eritemato escamosas, o pigmentadas de color café, hiperqueratósicas, únicas o múltiples; que predominan en zonas fotoexpuestas); se elegirá una lesión que debe medir más de 6 mm; y a esta se le realizará una biopsia incisional en huso de 3 mm de diámetro para la confirmación histológica del diagnóstico; posterior al tratamiento de 6 semanas se tomará una nueva biopsia de un sitio adyacente al de la biopsia inicial.

8.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES

8.5.1 Variables de intervención

5 Fluorouracilo al 5% en crema

- DC: Antineoplásico antimetabolito de uridina. Inhibe la división celular por bloqueo de síntesis de ADN y por formación de ARN de estructura defectuosa.
- DO: Aplicación una vez cada noche por 6 semanas sobre la piel con queratosis actínicas.
- TV: Cualitativa
- EM: Nominal
- UM: Aplicación: si/no

Hidrocortisona crema 1%

- DC: Esteroide tópico de baja potencia que actúa como inhibidor del metabolismo del ácido araquidónico, que es sustrato común para las 2 vías metabólicas oxidativas (ciclooxigenasa y lipoxigenasa) que producen autacoides con un papel destacado en la inflamación: prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano por una vía; hidroxíácidos y leucotrienos, por otra.

-
- DO: Aplicación una vez al día en la mañana en piel de cara tratada con 5-FU.
 - TV: cualitativa
 - EM: Nominal
 - UM: Aplicación: si/no

Vehículo

- DC: Sustancia inerte sin principio farmacológico activo
- DO: Aplicación una vez al día en la mañana en piel de cara tratada con 5-FU.
- TV: cualitativa
- EM: Nominal
- UM: Aplicación: si/no

Número de lesiones

- DC: Número de queratosis actínicas clínicamente identificables al inicio y al final del tratamiento.
- DO: Un evaluador clínico previa estandarización contará el número de queratosis actinicas al inicio y al final del tratamiento
- TV: Cuantitativa
- EM: Discreta
- UM: Números arábigos: 1, 2, 3, 4, 5....

8.5.2 Variables de resultado

Efectos secundarios

- DC: Consecuencia indirecta, desfavorable o indeseable del uso de un medicamento o terapia
- DO: Se interrogará por la presencia de síntomas y signos característicos.
- TV: Cualitativa ordinal
- EM: Nominal
- UM: ardor
Prurito
Eritema

Ardor

- DC: Sensación de quemadura
- DO: Se preguntara acerca de la sensación de quemadura en el sitio de aplicación del tratamiento
- TV: Cuantitativa
- EM: Nominal
- UM: Escala visual análoga de 1 a 10

Prurito

- DC: Sensación de comezón
- DO: Se cuestionará acerca de la sensación de comezón en el sitio de aplicación del tratamiento
- TV: Cuantitativa
- EM: Nominal
- UM: Escala visual análoga de 1 a 10

Eritema

- DC: Coloración rojiza de la piel por la dilatación y congestión vascular.
- DO: Se preguntara acerca del enrojecimiento en el sitio de aplicación del tratamiento
- TV: Cuantitativa
- EM: Nominal
- UM: Escala visual análoga de 1 a 10

Efectividad para reducir los efectos adversos 5 fluorouracilo al 5%

- DC: Capacidad para lograr un efecto deseado
- DO: Se valorará con la reducción de ardor, prurito y eritema a nivel clínico, y cambios histopatológicos

-
- TV: cualitativa dicotómica
 - EM: Nominal
 - UM: Presencia/ Ausencia

Conteo de número de QA

- DC: Número de queratosis actínicas clínicamente identificables al inicio y final del tratamiento.
- DO: Un evaluador clínico cegado y estandarizado contará el número de queratosis actínicas evidentes al inicio y final del tratamiento.
- TV: Cuantitativa
- EM: Razón Discreta
- UM: Números arábigos: 1, 2, 3, 4, 5....

8.5.3 Variables universales

Edad

- DC: período del tiempo desde el nacimiento hasta la fecha del estudio medido en años.
- DO: Años cumplidos desde el nacimiento hasta el ingreso al estudio.
- TV: Cuantitativa
- EM: Discreta

-
- UM: Años

Sexo

- DC: Clasificación de los hombres o mujeres, tomando en cuenta las características anatómicas
- DO: Clasificación según características fenotípicas del paciente
- TV: Cualitativa
- EM: Nominal dicotómica
- UM: Femenino/masculino

Topografía

- DC: indica el lugar donde está la lesión.
- DO: descripción topográfica de la localización de la lesión en base a la división anatómica del segmento corporal escogido, para el estudio.
- TV: Cualitativa
- EM: Nominal
- UM: Frente

Nariz

Mejillas

Barbilla

Fototipo

- DC: capacidad de la piel para asimilar la radiación solar. Su clasificación oscila entre I y VI.
- DO: Se determinará basado en su fenotipo, y la respuesta ante la exposición solar, basado en su capacidad para quemarse, broncearse posterior a la exposición solar.
- TV: cualitativa
- EM: Nominal
- UM: **I**: personas que tienen un color de pelo rubio o pelirrojo, ojos claros, ya sean verdes o azules, y una piel muy pálida o blanca. Suelen quemarse con mucha facilidad durante sus exposiciones al sol. **II**: personas que tienen la piel clara usualmente pecas, los ojos azules o castaños y el pelo rubio o pelirrojo, suelen quemarse también con facilidad, sin embargo, pueden llegar a broncearse lentamente, llegando a adoptar un tono levemente moreno, casi imperceptible en la mayoría de los casos. **III**: personas que presentan pelo rubio o castaño claro, ojos que pueden ser verdes o marrones y un tono de piel clara en invierno pero que se broncea en verano, pueden quemarse, pero en la mayoría de los casos suelen ponerse morenos tras sus exposiciones solares. **IV**: personas con pelo castaño oscuro, los ojos marrones y la piel, de por sí, morena, No suelen tener problemas para broncearse, y su piel adopta una tonalidad dorada con facilidad, Sólo se queman si están mucho tiempo tomando el sol. **V**: Son

personas que tienen la piel oscura, al igual que los ojos, el pelo color negro. Se broncean con muchísima facilidad y no es necesario que se expongan mucho al sol para estar morenos. Es muy raro que se quemem, y esto sólo ocurre cuando están expuestos a las radiaciones solares de una manera excesiva. **VI:** personas de raza negra. Sus pieles son muy oscuras, al igual que su cabello y ojos. Es casi imposible que se quemem.

8.5.4 Variables antecedentes

Ocupación

- DC: Profesión, carrera técnica u oficio al que se ha dedicado
- DO: Se preguntará por las diferentes profesiones, carreras técnicas u oficios realizados por el paciente y se considerara aquel que haya sido ejercido por mayor periodo de tiempo durante el transcurso de su vida.
- TV: Cualitativa.
- EM: Nominal.
- UM: Ocupación referida por el paciente.

Lugar residencia

- DC: Sitio geográfico donde actualmente radica el paciente.
- DO: Se interrogará por sitio geográfico donde actualmente reside y si los hubiera, por los diferentes sitios donde residió a lo largo de su vida.

-
- TV: Cualitativa.
 - EM: Nominal.
 - UM: Ubicación geográfica de residencia.

Tiempo de evolución de la enfermedad

- DC: Tiempo transcurrido desde la aparición de la primera QA al día en el que el paciente es incluido en el estudio.
- DO: Se registra en base a la fecha del inicio de las placas de QA y la fecha de valoración por primera vez
- TV: Cualitativa discreta
- EM: Razón
- UM: Se registrara en meses o años y posteriormente se clasificarán en 5 grupos:
 - a) <1 año
 - b) 1-3 años
 - c) 3-5 años
 - d) 5-10 años
 - e) >10 años

Tratamientos previos

- DC: Medios o prácticas reconocidas por la ciencia médica para el tratamiento de las QA utilizadas hasta un día antes de ingresar al estudio.
- DO: Se interrogará acerca de los tratamientos empleados.
- TV: Cualitativa
- EM: Ordinal
- UM: Si / No

Tiempo sin utilizar ningún tratamiento

- DC: Tiempo transcurrido desde la última vez que utilizo algún tratamiento.
- DO: Se interrogará cuando fue la última vez que aplico algún tratamiento.
- TV: Cuantitativa
- EM: Numérica
- UM: Días

8.5.5 Variable de eficacia

Éxito clínico

Se considerará éxito a la ausencia de la lesión evaluada clínicamente a la sexta semana.

El fracaso se considerará cuando la lesión persista a la sexta semana.

Éxito histopatológico

La desaparición de datos histológicos de queratosis actínicas se considerará como éxito histopatológico.

El fracaso se considerará cuando la lesión persista en el estudio histopatológico después de la sexta semana.

8.5.6 Variables de proceso

Adherencia

- DC: Implicación voluntaria del paciente en el tratamiento de mutuo acuerdo con el fin de producir un resultado terapéutico deseado.
- DO: Se medirá en base a la cantidad del 5-FU consumido por el paciente al final del estudio.
- TV: cualitativa
- EM: Nominal
- UM: **Mala:** El paciente usó menos del 70% del producto durante del tratamiento. **Regular:** El paciente aplico más 70% del producto, pero menos del 80%. **Buena:** El paciente aplico más del 80% del producto.

8.6 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se seleccionarán pacientes con queratosis actínicas que acudan a la consulta general del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua” y que cumplan con criterios de selección, una vez que los pacientes acepten participar en el protocolo previa explicación del mismo, se les solicitará su consentimiento informado por escrito, se les realizará un cuestionario (anexo 1), sobre antecedentes personales patológicos y sobre socio-demográficos; se clasificará el tipo de lesiones y se tomará una biopsia incisional de una de las lesiones 2 semanas previo al inicio del tratamiento. Una vez confirmado el diagnóstico mediante histología se asignará aleatoriamente a grupo de tratamiento, a todos se les realizará la medición basal (anexo), se les capacitará en la aplicación del tratamiento, llenado del diario de adherencia y se le indicará el día de su cita, aplicando estrategias para mejorar la adherencia y de prevención de pérdidas. Se les indicará que en su próxima cita acudan con su medicamento o envases vacíos. Antes de cada cita se realizará un recordatorio vía telefónica.

9. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

9.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se solicitará la firma del consentimiento informado (anexo 2), previa explicación del riesgo al que se someterán los pacientes que acepten ingresar al protocolo

Grado de riesgo en relación a la investigación en humanos

Que conducta se realizará en caso de que presenten eventos adversos

Que beneficio tiene el paciente que participa en este estudio.

9.2 MEDIDAS DE SEGURIDAD

Medidas de seguridad para los sujetos de estudio

Antisepsia en el sitio de biopsia

Uso de material estéril y desechable

Medidas de seguridad para los investigadores e personal participante

Uso de guantes

Uso de medidas de bioseguridad

10. ASPECTOS LOGÍSTICOS

10.1. RECURSOS HUMANOS

Investigador principal: Dra. Paola Andrea Eraso Vargas.

Actividad: Revisión bibliográfica, elaboración del protocolo, obtención de la información, procesamiento de los datos, elaboración del informe final y divulgación de resultados, reclutamiento y seguimiento de los pacientes.

Investigador responsable: Dr. Daniel Alcalá Pérez y Dr. Fermín Jurado Santa Cruz.

Actividad: Obtención de los recursos materiales y financieros, revisión y autorización del protocolo de investigación, supervisión final de la respuesta terapéutica de la intervención.

Asesor metodológico: M. en C. María Luisa Peralta Pedrero.

Actividad: Valorar validez del protocolo, asesoría en la obtención y captura de los datos, orientación para la obtención de resultados e interpretación de los mismos.

10.2. RECURSOS MATERIALES

- 62 copias de las hojas de registro de datos.
- 1 cámara digital para fotografías panorámicas.
- 62 tubos de 5- fluorouracilo 5% en crema.
- 31 tubos de hidrocortisona 1% crema.
- 31 tubos de placebo (cold cream).
- 1 computadora con los siguientes programas: Microsoft Office, SPSS.

10.3. RECURSOS FÍSICOS

Área de consulta externa del Centro Dermatológico Pascua

10.4. FINANCIAMIENTO

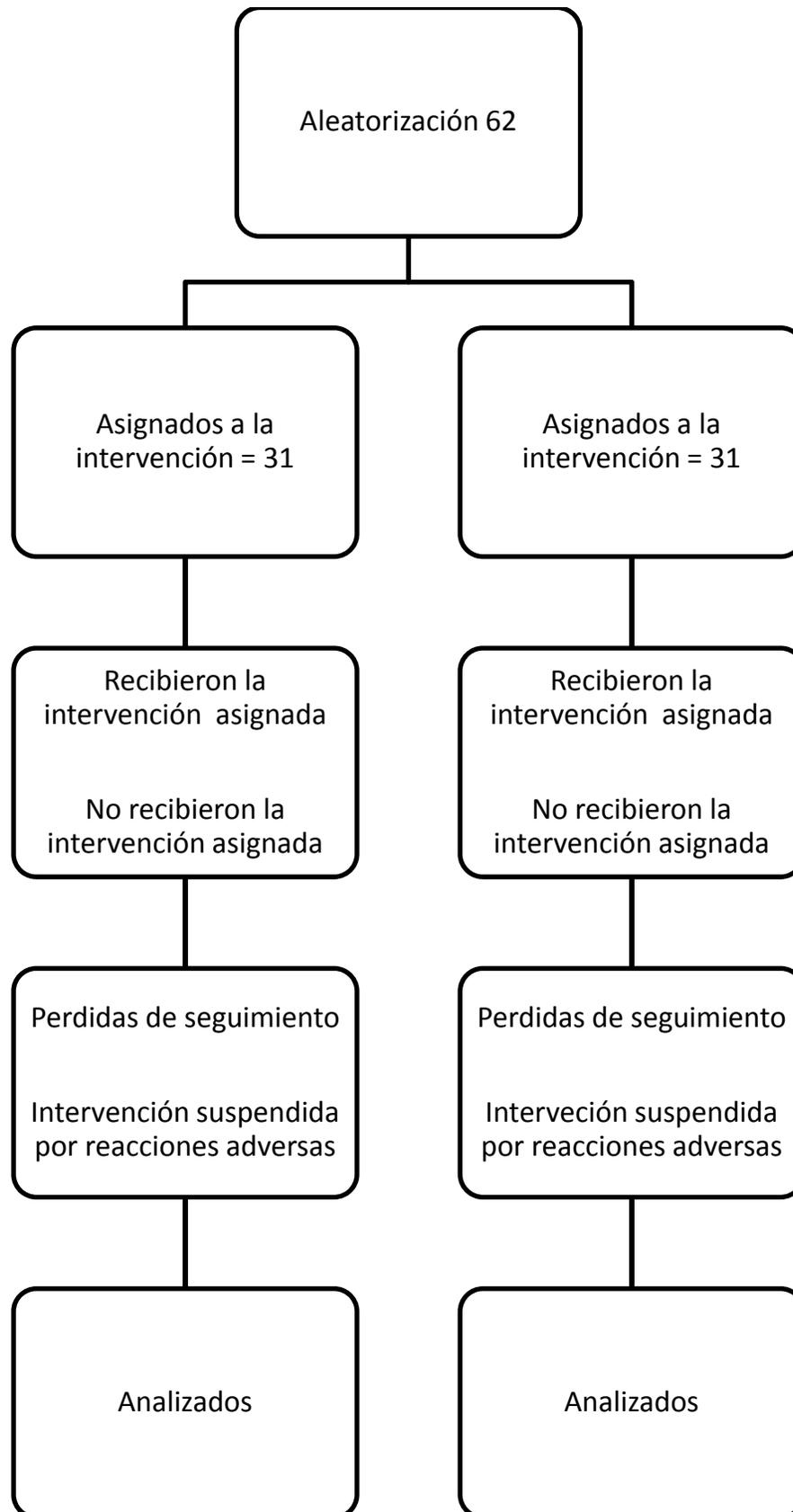
Mixto.

El 5-FU será proporcionado por uno de los investigadores responsables.

El resto de los recursos materiales serán financiados por el investigador principal.

10.5. CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	FECHA
Revisión bibliográfica	1 de enero de 2013 al 30 de junio de 2013
Realización del protocolo	1 de junio de 2013 all 31 de agosto de 2013
Reclutamiento y seguimiento de pacientes	1 de septiembre de 2013 al 30 de Mayo de 2014
Procesamiento y análisis de los datos	1 noviembre de 2013 al 10 de julio de 2014
Elaboración del informe final	10 julio al 20 de julio de 2014
Divulgación de los resultados	



11. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre el 1 de Septiembre de 2013 y 30 de Mayo de 2014 Se incluyeron 62 pacientes provenientes de la consulta dermatológica general del Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, a los cuales se les realizo diagnostico clínico de Queratosis actínicas y previo consentimiento informado se les practico biopsia incisional de una de las lesiones; los que fueron aleatorizados y asignados a dos grupos diferentes. La segunda biopsia fue realizada entre 6 a 8 semanas después de terminado el tratamiento; en aquellos pacientes en quienes las lesiones de queratosis actínicas persistieran clínica o histopatológicamente se continuo con el tratamiento y se cito cada 4 semanas para la evaluación y el seguimiento.

Durante el estudio 5 pacientes no concluyeron el protocolo y por lo tanto fueron eliminados.

Los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes:

Cuadro 1. Comparación de las características epidemiológicas (edad) de los pacientes en ambos grupos de estudio

Grupos por edad	Esteroides =31	Cold cream =31	Total	χ (p)
61 a 70	10	14	24 (38.7%)	1.08 (0.58)
71 a 80	16	13	29 (46.7%)	
más de 80	5	4	9 (14.5%)	

La edad mínima de ambos grupos fue de 61 años y la máxima de 84 años para el grupo que recibió esteroide tópico; y 87 para el grupo de cold cream puro; por rangos de edad, en el grupo que recibió esteroide tópico el 32.2% de los pacientes

tuvieron entre 61 y 70 años, el 51.6% entre 71 y 80 años, y el 16.2% más de 80 años; en el grupo que recibió Cold cream puro el 45.2% de los pacientes tuvieron entre 61 y 70 años, el 41.9% entre 71 y 80 años, y el 12.9% más de 80 años; del total de la población estudiada, el 38.7% tenía entre 61 a 70 años, el 46.8% entre 71 a 80 años y el 14.5% fue mayor de 80 años, resultando con una $\chi^2=1.08 \rightarrow p=0.58$. (Cuadro 1).

Cuadro 2. Comparación de las características epidemiológicas (sexo) de los pacientes en ambos grupos de estudio

Sexo del paciente	Esteroides N=31	Cold cream N=31	Total	χ (p)
Hombre	14	8	22 (35.5%)	2.53 (0.92)
Mujer	17	23	40 (64.5%)	

En cuanto al sexo, de los 62 pacientes incluidos, el 35.5% fueron hombres y el 64.5% fueron mujeres, con $\chi^2=2.53 \rightarrow p=0.92$. (Cuadro 2)

Cuadro 3. Fototipo de la población estudiada

Fototipo	Esteroides =31	Cold cream =31	Total	χ (p)
III	26	24	50 (80.6%)	0.41 (0.37)
IV	5	7	12 (19.4%)	

Con respecto al fototipo, todos los paciente incluidos pertenecían a los fototipos III y IV de Fitzpatrick, siendo el fototipo III el que predominó en nuestra población con un 80.6% del total de los casos; con $\chi^2=0.41 \rightarrow p=0.37$. (Cuadro 3)

Cuadro 4. Antecedente y variedad de cáncer de piel en pacientes con QA

Tipo de cáncer	Esteroides =31	Cold cream =31	Total	χ (p)
No presente	30	29	59 (95.2%)	0.35 (0.50)
CBC	1	1	2 (3.2%)	
CEC	0	1	1 (1.6%)	

Tres pacientes que representan el 4.8% de la población tenían antecedente de cáncer de piel; de estos, 2 eran de tipo carcinoma basocelular y 1 carcinoma espinocelular. (Cuadro 4)

Cuadro 5. Respuesta clínica por topografía (frente) valorada por conteo de lesiones

	Frente	Esteroides =31	Cold cream =31	RR	IC (L - U)
No. de lesiones	Inicio	141	145	0.75	0.56 a 0.99
	Fin	21	11		
Promedio – Ds	Inicio	4.54 (3.56)	4.67 (4.19)		
	Fin	0.72 (1.22)	0.37 (0.9)		
Mínimo – Máximo	Inicio	0 a 14	0 a 19		
	Fin	0 a 5	0 a 4		

Cuadro 6. Respuesta clínica por topografía (nariz) valorada por conteo de lesiones

	Nariz	Esteroides =31	Cold cream =31	RR	IC (L - U)
No. de lesiones	Inicio	71	73	0.93	0.57 a 1.5
	Fin	9	8		
Promedio – Ds	Inicio	2.29 (1.81)	2.35 (1.45)		
	Fin	0.31 (0.71)	0.27 (0.70)		
Mínimo – Máximo	Inicio	0 a 8	0 a 6		
	Fin	0 a 3	0 a 2		

Cuadro 7. Respuesta clínica por topografía (mejillas) valorada por conteo de lesiones

	Mejillas	Esteroides =31	Cold cream =31	RR	IC (L - U)
Lesiones	Inicio	192	193	0.69	0.57 a 0.83
	Fin	46	18		
Promedio – Ds	Inicio	6.19 (4.21)	6.22 (2.90)		
	Fin	1.5 (2.0)	0.62 (1.0)		
Mínimo – Máximo	Inicio	0 a 19	1 a 14		
	Fin	0 a 7	0 a 3		

Cuadro 8. Respuesta clínica por topografía (barbilla) valorada por conteo de lesiones

	Barbilla	Esteroides =31	Cold cream =31	RR	IC (L - U)
Lesiones	Inicio	6	18	0.25	0.12 a 0.49
	Fin	1	0		
Promedio – Ds	Inicio	0.19 (0.60)	0.58 (1.6)		
	Fin	0.03 (0.18)	0 (0)		
Mínimo – Máximo	Inicio	0 a 3	0 a 8		
	Fin	0 a 1	0		

La distribución respecto al número de lesiones por topografía mostro en el grupo que recibió esteroide tópico, en frente un promedio de 4.54 placas de QA, y al final 0.72, con una desviación estándar (DS) de 3.56 y 1.22 respectivamente; en nariz un promedio de 2.29 QA al inicio y al final 0.31, con una DS de 1.81 y 0.71 respectivamente; en mejillas el promedio de QA al inicio fue de 6.19 (DS 4.21) y al final 1.5 (DS 2.0); en barbilla el promedio de lesiones al inicio fue de 0.19 (DS 0.60) y 0.03 (DS 0.18) al final.

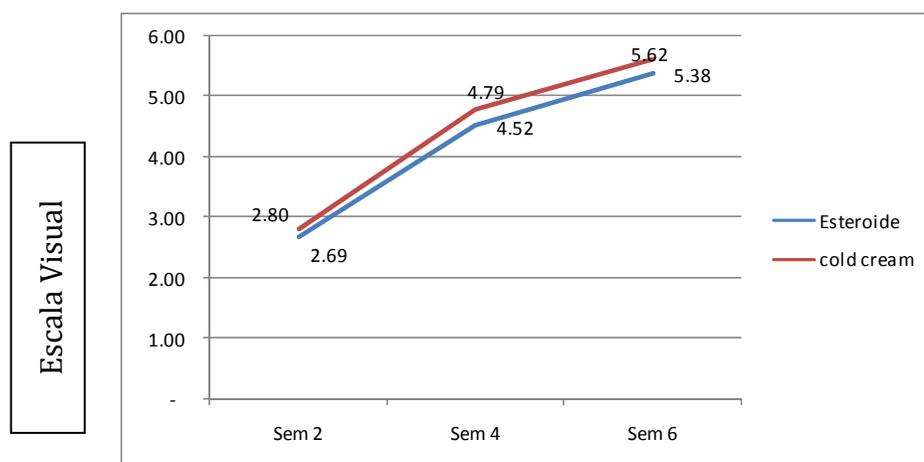
En el grupo que recibió Cold cream puro los datos obtenidos con respecto al número de lesiones fueron, en frente un promedio de 4.67 placas de QA, y al final 0.37, con una DS de 4.19 y 0.9 respectivamente; en nariz un promedio de 2.35 QA al inicio y al final 0.27, con una DS de 1.45 y 0.70 respectivamente; en mejillas

el promedio de QA al inicio fue de 6.22 (DS 2.90) y al final 0.62 (DS 1.0); en barbilla el promedio de lesiones al inicio fue de 0.58 (DS 1.6) y 0 (DS 0) al final. (Cuadro 5,6,7,8).

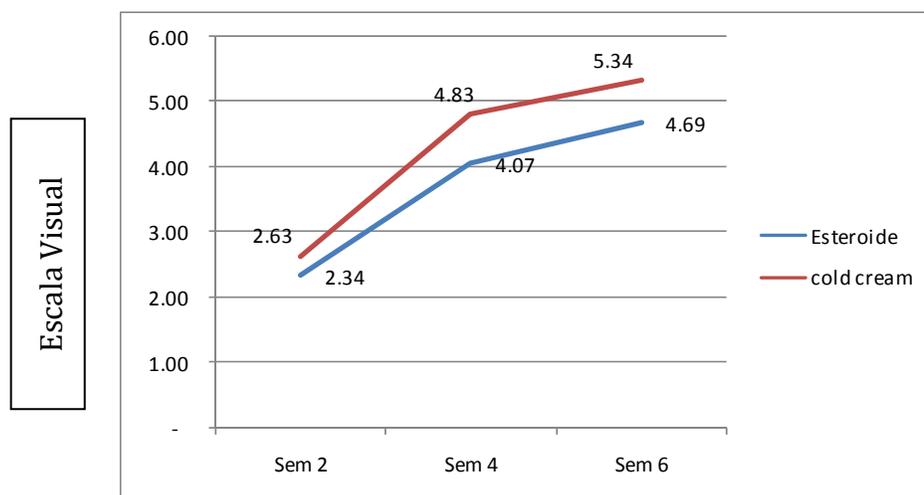
Cuadro 9. Grado de efectos adversos según percepción del paciente

Índice	Sem 2	Sem 4	Sem 6
Esteroides	7.9	13.37	14.83
cold cream	8.93	14.9	16.77
T studen (P)	0.52 (0.60)	0.75 (0.45)	0.87 (0.38)

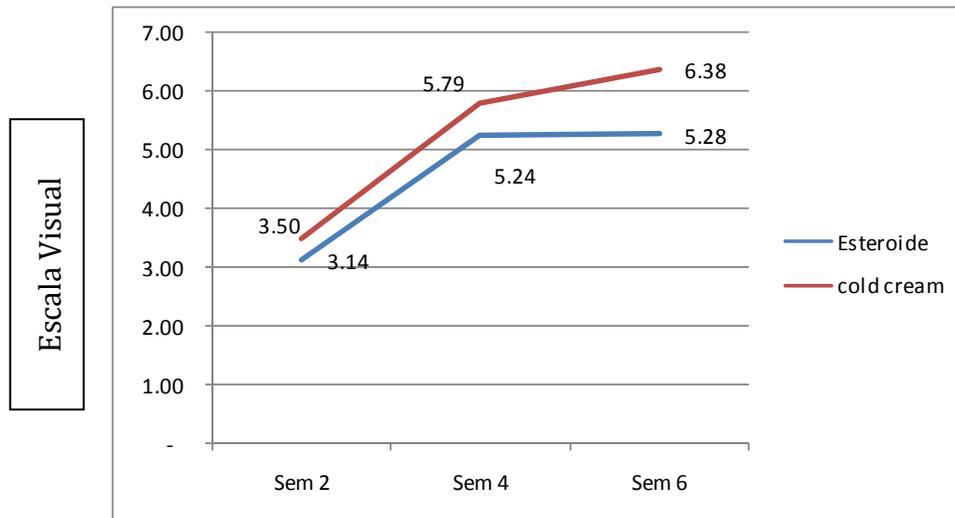
Grafica 1. Grado de ardor como efecto adversos en el seguimiento del paciente



Grafica 2. Grado de prurito como efecto adversos en el seguimiento del paciente



Grafica 3. Grado de eritema como efectos adversos en el seguimiento del paciente



Los resultados sobre los efectos adversos del 5-FU fueron valorados por el mismo paciente usando la EVA en tres rubros, ardor, eritema y prurito, en todos los casos la puntuación fue menor en aquellos pacientes que usaron esteroide tópico. (Cuadro 9; grafica 1, 2, 3).

Cuadro 10. Respuesta clínica medida por disminución de placa control.

Respuesta	Esteroides =29	Cold cream =29	Total	
100%	15	20	35 (60.3%)	380 (0.149)
50 a 99	5	6	11 (19.0%)	
< 50	9	3	12 (20.7%)	

En cuanto a la respuesta clínica valorando la placa control podemos decir que en el grupo que recibió esteroide la respuesta del 100%, es decir desaparición de la placa de QA sucedió en el 51.7% de los casos, en el 17.2% la respuesta fue del 50 a 99%, es decir disminución del diámetro de la placa a menos de la mitad del tamaño inicial pero sin llegar a desaparecer, y en el 31.1% la respuesta fue inferior al 50%; en el grupo de Cold cream se observó desaparición de la placa control en

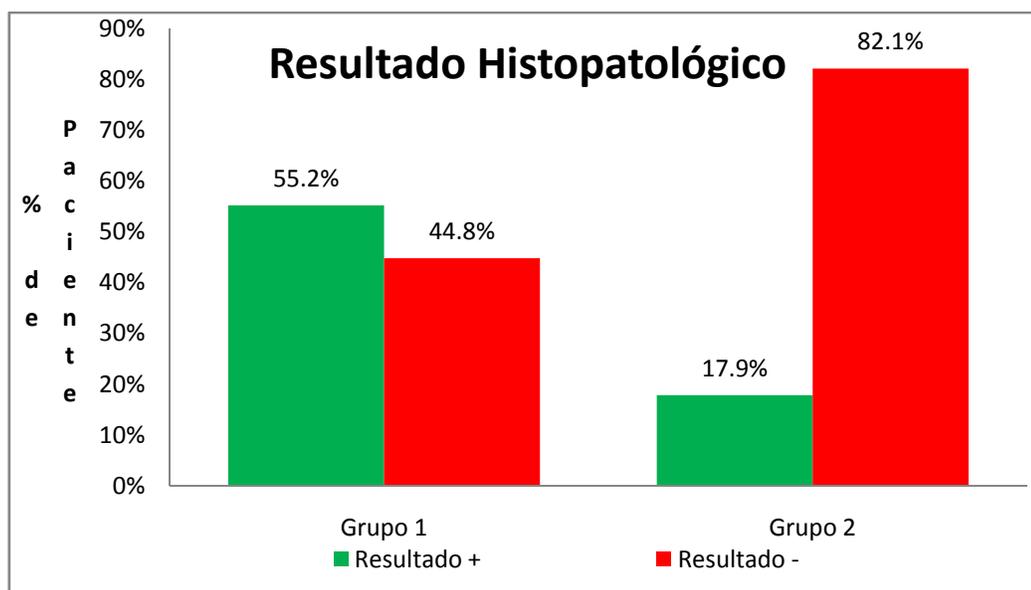
el 68.9%, disminución de más de 50% del diámetro de la placa en el 20.7%, y de menos del 50% en el 10.4% de los casos. (Cuadro 10).

Cuadro 11. Adherencia al tratamiento

Adherencia	Esteroides	Cold cream	Total	χ (p)
Buena	17	19	36 (58.1%)	0.36 (0.83)
Regular	5	5	10 (16.1%)	
Mala	9	7	16 (25.8%)	

La adherencia al tratamiento fue valorada con una hoja de seguimiento diaria y mediante el cálculo de los gramos del producto usado por los pacientes; los resultados mostraron una adherencia buena en el 58.1% de los casos, regular en el 16.1% y mala en el 25.8%. (Cuadro 11)

Grafica 4. Resultado histopatológico por grupo



En cuanto a la resolución histopatológica, en el grupo de pacientes que recibieron esteroide tópico, la curación fue del 44.82% (13 pacientes de 29 a quienes se les realizó biopsia), y en el grupo que recibió cold cream puro como crema de la

mañana, la resolución con curación histopatológica fue del 82.14% (23 de 28 a quienes se les realizó biopsia), ($p=0.003$).

12. DISCUSIÓN

Los grupos estudiados, fueron homogéneos.

Los fototipos estudiados fueron III y IV que son justamente los que predominan en nuestra población; con respecto al antecedente de cáncer de piel, lo presento menos del 5% de la población estudiada (3 de 62 paciente), la alta prevalencia en el antecedente se debe a que la población de estudio es de alto riesgo por la correlación que existe entre QA y el riesgo de desarrollar cáncer de piel.

Los datos topográficos coinciden con la literatura en cuanto a mayor número de lesiones o placas en las áreas topográficas más amplias como son frente o mejillas comparadas con nariz o barbilla; en este estudio encontramos que en nuestra población la efectividad clínica del tratamiento no tuvo una buena correlación con los resultados histopatológicos.

En cuanto la correlación clínico patológica, en el 35% de los casos estudiados, al final del ciclo quimioterapéutico con 5-FU el diagnóstico clínico no fue concordante con el reporte patológico; encontrando que en el 19.3% de los casos ya no existía lesión histopatológica aunque la clínica indicaba la presencia de lesiones compatibles con QA; y 15.7% de los casos sin clínica aparente aun presentaban alteraciones en el estudio microscópico.

La respuesta clínica valorada como conteo de lesiones o medición de la placa mostro que el grupo que recibió cold cream tuvo mejor respuesta clínica, sin embargo los datos no son estadísticamente significativos.

El uso de esteroides tópicos es una práctica ampliamente usada como recomendación de expertos y se usa para disminuir los efectos adversos; en este estudio la disminución de estos fue menor al 15% y no de más de un 40% como se esperaba, por lo que podemos decir que aunque ayudan a disminuir el proceso inflamatorio, no modifican de forma considerable la percepción del paciente en cuanto a ardor, eritema y prurito; en todos los puntos estudiados los resultados no mostraron un impacto sobre estos que fuera estadísticamente significativo.

En nuestra revisión se encontró datos que sugieren que la adherencia al tratamiento disminuye en presencia de efectos adversos; en este estudio la adherencia al manejo tampoco fue impactada ni modificada por el uso o no del esteroide, por lo que al menos en nuestra población se deberá valorar el beneficio de continuar con esta práctica médica; la adherencia al tratamiento fue similar en ambos grupos, por lo que el uso de esteroide tópico no modificó este parámetro, en nuestros grupos tanto los efectos adversos como la adherencia no fueron modificadas por el uso de antiinflamatorio.

No existe ningún estudio hasta el momento donde se haya valorado la modificación de la respuesta histopatológica con el uso de esteroides; sin embargo los estudios donde valoraban la respuesta clínica concluían que no se modificaba la respuesta al tratamiento; pero como ya se mencionó, la correlación clínica patológica no es confiable en el caso de estas lesiones; por este motivo uno de nuestros objetivos fue valorar la respuesta histológica, en este rubro podemos concluir que en nuestros grupos el uso de un esteroide tópico si se asocia con persistencia de queratosis actínica.

13. CONCLUSIONES

El uso de hidrocortisona tópica no disminuye de forma significativa la aparición de efectos adversos tales como eritema, ardor y prurito y si disminuye efectividad del 5-FU medida con la resolución histopatológica de las lesiones.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rigel DS, Stein Gold LF. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:S20-7.
2. Heaphy MR Jr, Ackerman AB. The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:138-50.
3. Toquero AM, Candiani JO, Flores MG, et al. Evaluación clínica e histológica de imiquimod a 5% en crema vs 5-fluorouracilo a 5% en ungüento en pacientes con queratosis actínicas en la cara. *Dermatol Rev Mex* 2010;54(6):326-31.
4. Sánchez-Ferra D, Alcalá-Pérez D, Peralta-Pedrero ML, Vega-González M y col. Guía de práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de la queratosis actínica. *Dermatol Rev Mex* 2012;56(1):14-25
5. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:S28-38.
6. Englert C, Hughes B. A review of actinic keratosis for the nurse practitioner: diagnosis, treatment, and clinical pearls. *J Am Acad Nurse Pract.* 2012;24(5):290-6
7. Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:S1-51.
8. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2013;42:S4-7.
9. Stockfleth E. The paradigm shift in treating actinic keratosis: a comprehensive strategy. *J Drugs Dermatol* 2012;11(12):1462-7

-
10. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:S10-9.
 11. González-Púmariega M, Vernhes TM, Sánchez-lamar A. Ultraviolet radiation and its incidence in the human health. *Theoria* 2009;18(2):69-80
 12. Murray R. K. et al. *Bioquímica de Harper*. 2001. 15ª Edición. Editorial El Manual Moderno. México, D. F
 13. Morgan-Hughes JA, Sweeney MG, Cooper JM, Hammans SR, Brockington M, Schapira AHV, Harding AE, Clark JB: Mitochondrial DNA: correlation of genotype to phenotype. *Biochimica et Biophysica Acta* 1995;1271:135- 40.
 14. Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R et al. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol* 2003;120(6):1087-93
 15. Frost CA, Green AC, Williams GM. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol* 1998;139(6):1033-9
 16. Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J Invest Dermatol* 2000;115(2):273-7.
 17. Mabula JB, Chalya PL, Mchembe MD, et al. Skin cancers among Albinos at a University teaching hospital in Northwestern Tanzania: a retrospective review of 64 cases. *BMC Dermatol* 2012;12:5
 18. Gloster HM Jr, Neal K. Skin cancer in skin of color. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(5):741-60

-
19. Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol* 2009;161(S3):78-84
 20. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1 Pt 2):11-7
 21. Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol* 2007;156(S3):8-12
 22. Stockfleth E, Kerl H; Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006;16(6):599-606.
 23. Stockfleth H, Ferrandiz C, Grob J. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008;18(6):651-659.
 24. Walter. F. Lever, Gundula Schaumburg-Lever. *Histopathology of the Skin* 6a edición. Mishawaka, U.S.A. Lippincott Williams & Wilkins, 1988:457-461.
 25. Weedon, *Skin Pathology* ed. London: Harcourt Health Sciences. 1998:643-644
 26. James C, Crawford R.I, Martinka et al. Actinic keratosis. In: *WHO Pathology and Genetics, Skin Tumors* 1st edn Lyon: IARC Press, 2006: 30–3.
 27. Venna SS, Lee D, Stadecker MJ, et al. Clinical recognition of actinic keratoses in a high-risk population: how good are we?. *Arch Dermatol* 2005;141(4):507-9
 28. Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL, et al. Guidelines of care for actinic keratoses. Committee on Guidelines of Care. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(1):95-8

-
29. Nashan D, Meiss F, Müller M. Therapeutic strategies for actinic keratoses--a systematic review. *Eur J Dermatol* 2013;23(1):14-32
 30. Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1 Pt 2):25-8
 31. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome "participant complete clearance" in non-immunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol*. 2013. doi: 10.1111/bjd.12343. [Epub ahead of print]
 32. Allevato M, Marini M, Branciforte M. Fármacos antineoplásicos cutáneos. *Act Terap Dermatol*. 2008;31:222
 33. Fitzpatrick TB; Katz y col. *Dermatología en medicina general* 6° edición. Bs As. Edit. Médica Panamericana; 2005. Neoplasias epidérmicas y de los anexos cutáneos. Tomo I. Sección 11. Capítulo 79 (Duncan KO, Leffell DJ): 811-18.
 34. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(5):330-8
 35. Trejo SO, García MM, Tolentino LJ. Eficacia del tratamiento de los condilomas acuminados del tracto anogenital con electrocirugía vs electrocirugía más 5-fluorouracilo. *Rev Fac Med UNAM*. 2009;52(5):208-11
 36. Kontochristopoulos G, Stefanaki C, Panagiotopoulos A et al. Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids: an open clinical and histopathologic study. *J Am Acad Dermatol* 2005;52(3 Pt 1):474-9
 37. Gupta AK, Weiss JS, Jorizzo JL. 5-fluorouracil 0.5% cream for multiple actinic or solar keratoses of the face and anterior scalp. *Skin Therapy Lett* 2001;6(9):1-4.

-
38. Loven K, Stein L, Furst K, Levy S. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther.* 2002;24(6):990-1000.
 39. Epstein E. Does intermittent "pulse" topical 5-fluorouracil therapy allow destruction of actinic keratoses without significant inflammation?. *J Am Acad Dermatol* 1998;38(1):77-80.
 40. Omura K. Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) activity in 5-FU-based chemotherapy: mutations in the DPD gene, and DPD inhibitory fluoropyrimidines. *International Journal Of Clinical Oncology.* 2003;8(3):132-38
 41. van Kuilenburg A, Maring J, Schalhorn A, Terborg C, Schmalenberg H, Hausler P, et al. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil in patients heterozygous for the IVS14+1G>A mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids* 2008;27(6): 692-98
 42. López Sobella M, Criado Illana MT, Esteban Herrera B, López Arranza MC. Severe 5-fluorouracil induced toxicity associated with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Farm Hosp* 2008; 32(1):54-6
 43. Kubota T. 5-fluorouracil and dihydropyrimidine dehydrogenase. *International Journal Of Clinical Oncology* 2003; 8(3):127-31
 44. National Cancer Institute: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0. Bethesda, Md: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, 2010.
 45. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, et al. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in

immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007;157(S2):34-40

46. Sargen M, Wanat KA, Jambusaria A, et al. Systemic toxicity from occlusive therapy with topical 5-fluorouracil: a case report and review of the literature. *Dermatol Surg* 2012;38(10):1756-9



CENTRO DERMATOLÓGICO DR. LADISLAO DE LA PASCUA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Lugar y Fecha MÉXICO DF

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado:

EFFECTIVIDAD DE 5-FLUOROURACILO TÓPICO CONCOMITANTE CON HIDROCORTISONA EN CREMA AL 1% Y SIN HIDROCORTISONA CREMA AL 1% EN QUERATOSIS ACTÍNICAS

Registrado ante el Comité Local de Investigación

El objetivo del estudio es:

COMPARAR LA EFECTIVIDAD Y LA SEGURIDAD DEL USO DE 5-FLUOROURACILO AL 5% EN PACIENTES CON QUERATOSIS ACTÍNICAS AL COMBINARLO O NO CON HIDROCORTISONA CREMA AL 1%.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en:

ASISTIR A UNA CONSULTA, REVISIÓN DE MI EXPEDIENTE, REVISIÓN DE MI DE PIEL, TOMA DE BIOPSIA INCISIONAL DE UNA DE MIS LESIONES PREVIA AL TRATAMIENTO Y POSTERIOR A TERMINACIÓN DEL MISMO, USO DE 5-FLUOROURACILO TÓPICO (TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA QUERATOSIS ACTÍNICAS), USO DE HIDROCORTISONA TÓPICA 1% O VEHÍCULO.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

NO ME SOMETO A NINGÚN RIESGO QUE NO SEA INHERENTE A MI PADECIMIENTO, DURANTE LA APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON 5.FLUOROURACILO EXPERIMENTARE ARDOR, IRRITACIÓN Y EN ALGUNOS CASOS ULCERACIÓN DEL ÁREA TRATADA. LA BIOPSIA DEJARA CICATRIZ PERMANENTE Y SUS FINES SON DIAGNÓSTICOS.

BENEFICIOS: DIAGNOSTICO E INFORMACIÓN DE MI PADECIMIENTO, TRATAMIENTO Y ORIENTACIÓN DE PRONOSTICO

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Centro.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Nombre, firma y matrícula del Investigador Responsable.

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio:

Investigador: (044) 5515752219

Testigos

Este documento no debe contener tachaduras o enmendaduras.

EFFECTIVIDAD DE 5-FLUOROURACILO TÓPICO CONCOMITANTE CON HIDROCORTISONA EN CREMA AL 1% Y SIN HIDROCORTISONA CREMA AL 1% EN QUERATOSIS ACTÍNICAS

HOJA DIARIA DE APLICACIÓN DEL MEDICAMENTO PARA EL PACIENTE

Nombre del paciente: _____

Fecha de inicio: _____

Numero intervención: _____

Semana	Dia	Crema de la noche	Crema de la mañana
		Si	Si
1	1		
	2		
	3		
	4		
	5		
	6		
	7		
2	8		
	9		
	10		
	11		
	12		
	13		
	14		
3	15		
	16		
	17		
	18		
	19		
	20		
	21		
4	22		
	23		
	24		
	25		
	26		
	27		
	28		
5	29		
	30		
	31		
	32		
	33		
	34		
	35		
6	36		
	37		
	38		
	39		
	40		
	41		
	42		
Peso inicial			
Peso final			

EFFECTIVIDAD DE 5-FLUOROURACILO TÓPICO CONCOMITANTE CON HIDROCORTISONA EN CREMA AL 1% Y SIN HIDROCORTISONA CREMA AL 1% EN QUERATOSIS ACTÍNICAS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____

Género: H () M ()

Edad: _____ años

Domicilio: _____
Calle Número

Colonia Municipio

Estado Código postal

Teléfono: _____

Escolaridad: Primaria () Secundaria ()
Bachillerato o técnica () Licenciatura ()

Estado civil: Soltero () Casado () Viudo ()
Unión libre () Divorciado ()

Ocupación o profesión: _____

Fototipo: I () II () III () IV () V () VI ()

Antecedente de Cáncer en cara: Si ___ No ___

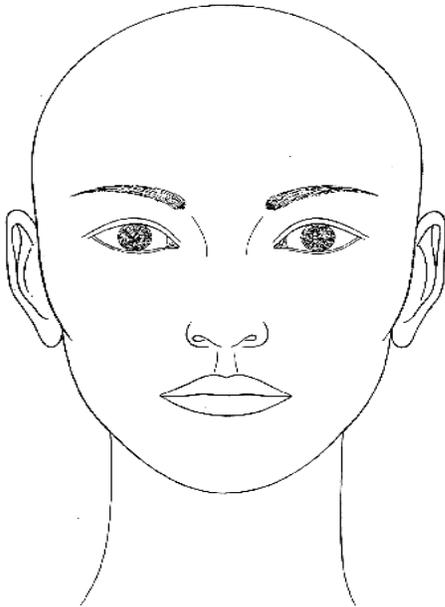
Si la respuesta fue SI, especifique que tipo

Tratamientos previos para Queratosis Actínicas: Si ___ No ___

Cuál? _____

Tiempo sin usar ningún tratamiento: _____

Lesión blanco:



Numero Intervención: _____
No. Expediente: _____
Fecha: _____

	INICIAL	FINAL
<i>Número de lesiones por topografía</i>		
Frente		
Nariz		
Mejillas		
Barbilla		
<i>Número total de lesiones</i>		
<i>Diámetro de placa control (mm)</i>		

Efectos secundarios:

SEMANA	ARDOR	PRURITO	ERITEMA
2			
4			
6			

