



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO  
LICEAGA"

***"EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y LOS  
EFECTOS SECUNDARIOS DEL MEBUTATO DE INGENOL  
GEL AL 0.015% PARA EL TRATAMIENTO DE  
QUERATOSIS ACTÍNICAS MÚLTIPLES EN CARA Y PIEL  
CABELLUDA"***

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. CARLOS RODRIGO ESCOBAR VILLARROEL**

ASESOR DE TESIS:

**DRA. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

**DRA. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA**



CD. DE MÉXICO, FEBRERO 2017.

**TÍTULO**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**“EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y LOS EFECTOS SECUNDARIOS DEL MEBUTATO DE INGENOL GEL AL 0.015% PARA EL TRATAMIENTO DE QUERATOSIS ACTÍNICAS MÚLTIPLES EN CARA Y PIEL CABELLUDA”.**

---

Dr. Lino Eduardo Cardiel Marmolejo  
Director de Educación y Capacitación en Salud  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

---

Dra. María Ivonne Arellano Mendoza  
Profesor Titular y Jefa del Servicio de Dermatología  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

---

Dra. Rosa María Ponce Olivera  
Coordinadora de Enseñanza del Servicio de Dermatología  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

**AUTOR DE TESIS**

**DR. CARLOS RODRIGO ESCOBAR VILLARROEL**

**TUTOR DE TESIS**

**DRA. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA**

Profesor Titular y Jefa del Servicio de Dermatología  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

**COTUTOR DE TESIS**

**DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA**

Coordinadora de Enseñanza del Servicio de Dermatología  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

## DEDICATORIA

A mi madre, quien es y será siempre la persona más importante en mi vida.

A mi padre, quien me apoyo para concretar este sueño.

A mis hermanas, por estar conmigo en las buenas y las malas, demostrandome  
que jamás estoy solo.

A mi pequeña sobrina, mi pequeño angelito en la tierra.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Ivonne Arellano por todo el apoyo incondicional que me brindó durante mi formación como especialista.

A la Dra. Rosa María Ponce por inculcarme disciplina, y brindarme su apoyo y confianza.

A todos mis maestros por sus valiosas enseñanzas, paciencia y dedicación con mi persona, Dr. Enrique Peyro, Dr. Jorge Cazarín, Dr. Antonio Sanabria, Dra. Griselda Montes de Oca, Dra. Susana Canalizo, Dra. Amelia Peniche, Dra. Paula Torres, Dr. Andrés Tirado, Dr. Leonel Fierro, Dra. Patricia Mercadillo, Dr. Luis Miguel Moreno, y Maestro Alexandro Bonifaz. Estoy eternamente agradecido.

A mis compañeros en este maravilloso viaje: Dayana, Adri, Pilar, Majo. Sin ustedes esto no habría sido lo mismo. Gracias por todas sus enseñanzas, paciencia, amistad y compañerismo, siempre estaré con ustedes.

A mi cómplice y mejor amiga Myriam. Muchas gracias por todo, realmente eres la mejor persona que pude conocer, te quiero muchísimo.

## Índice

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	7
1. ANTECEDENTES.....	10
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
3. JUSTIFICACIÓN.....	21
4. HIPOTESIS.....	22
5. OBJETIVOS.....	22
5.1. Objetivo General.....	22
5.2. Objetivos específicos.....	22
6. METODOLOGÍA.....	23
6.1. Diseño y duración del estudio.....	23
6.2. Población y tamaño de la muestra.....	23
6.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	24
6.4. Definición operativa de variables y unidades de medida.....	25
7. PROCEDIMIENTO.....	27
8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	28
9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	28
10. ASPECTOS ÉTICOS.....	28
11. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.....	29
12. RECURSOS DISPONIBLES.....	29
13. RECURSOS DISPONIBLES.....	29
14. RESULTADOS.....	30
14.1. Estadística Descriptiva.....	30
14.2. Estadística Inferencial.....	39
14.3. Análisis Post Hoc.....	39
15. DISCUSIÓN.....	46
16. CONCLUSIÓN.....	49
BIBLIOGRAFÍA.....	49
ANEXOS.....	51

## **RESUMEN ESTRUCTURADO**

### **ANTECEDENTES**

Se ha planteado que el Mebutato de Ingenol en gel al 0.015% es eficaz para el tratamiento de las queratosis actínicas múltiples en piel cabelluda y cara, reportándose un menor tiempo en el uso de tratamiento con menos efectos secundarios, la resolución más rápida de los mismos y menor recurrencia o aparición de nuevas lesiones en el campo de cancerización tratado.

### **JUSTIFICACIÓN**

Las queratosis actínicas son consideradas como carcinomas epidermoides *in situ*, por lo que su tratamiento es de gran importancia para así evitar la evolución de esta entidad a formas invasoras. El campo de cancerización por otra parte nos indica los cambios histopatológicos y biomoleculares en un área próxima a una queratosis actínica debido al grado de fotoexposición crónica. No se ha realizado un estudio en nuestro medio, para el fototipo cutáneo para demostrar la eficacia y perfil de seguridad de este producto en el tratamiento de múltiples queratosis actínicas y en la disminución de la recurrencia y recidiva de lesiones en el campo de cancerización tratado, por lo que consideramos de utilidad evaluar la eficacia y respuesta en todos los pacientes con el diagnóstico de queratosis actínicas múltiples en cara y piel cabelluda que acudan al servicio de consulta externa de dermatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

### **HIPOTESIS**

El tratamiento con Mebutato de Ingenol en gel al 0.015% es un fármaco tópico con una eficacia del 42.2% con ausencia completa de lesiones en el campo tratado a 57 días, para el tratamiento de las queratosis actínicas múltiples y el campo de cancerización adyacente, con un tiempo de aplicación más corto, presentando menos efectos adversos, resolución más rápida de los mismos y un consecuente mejor apego por parte de los pacientes.

### **OBJETIVO**

Determinar la eficacia del Mebutato de Ingenol en gel al 0.015% en queratosis actínicas múltiples y el campo de cancerización adyacente en cara y piel cabelluda y reportar eventos adversos y la satisfacción del paciente a dicho tratamiento.



## **DISEÑO Y DURACIÓN**

Se realizará un Ensayo clínico abierto, prospectivo para evaluar la eficacia y la presencia de efectos adversos del Mebutato de Ingenol al 0.015% en gel tópico en el tratamiento de queratosis actínicas en cara y piel cabelluda, con un periodo de duración del estudio de 12 meses.

## **PROCEDIMIENTO**

Se incluirán pacientes adultos que acudan a consulta externa del servicio de dermatología, con el diagnóstico clínico de 5 o más queratosis actínicas en cara y/o piel cabelluda, previo consentimiento informado a estos pacientes se realizará iconografía simple de las lesiones, iconografía con marcaje de la zona a tratar, dermatoscopia de cada una de las lesiones a tratar.

Los pacientes serán sometidos a un esquema de Mebutato de Ingenol en gel al 0.015% por 3 días consecutivos. Se realiza iconografía al inicio, conclusión y a los 7 días del tratamiento. Se evaluará la respuesta clínica del paciente a los 7, 15, 30 y 60 días, y posteriormente a 12 meses.

## **ANALISIS DE RESULTADOS:**

Participaron de este estudio 22 pacientes, mismos que cumplieron con los criterios de inclusión para este protocolo de investigación, de los cuales 12 fueron hombres (54.5%) y 10 mujeres (45.5%). Se observa una disminución notable del número de lesiones desde el inicio al corte de estudio de 30 días, obteniendo en el total de pacientes una media de 4.73 valores que se mantienen en los primeros días de tratamiento con una disminución a 2.76 al día 7 de tratamiento, 1.35 a los 15 días y con una media de lesiones de 0.64 a los 30 días de tratamiento. Así mismo se realizó un análisis de la Varianza (ANOVA), para así establecer si existía diferencias estadísticamente significativas entre las variables descritas en este estudio durante los 30 días de seguimiento posterior al inicio de tratamiento observándose diferencias estadísticamente significativas en todas las variables a excepción de sangrado o presencia de costra. Se realiza un análisis Post Hoc usando la prueba de Scheffé con el objetivo de establecer si se formaban 2 o más subconjuntos respecto a la respuesta de estas variables durante el periodo de evolución, encontrándose así diferencias estadísticamente significativas respecto a la evolución de las lesiones y dolor.

## **CONCLUSIÓN**

El Mebutato de Ingenol al 0.015% gel es un tratamiento efectivo para el tratamiento de queratosis actínicas múltiples de cara y piel cabelluda, además de evidenciar que es un fármaco seguro y bien tolerado por pieles mexicanas. Se requiere un estudio controlado con una población más grande.

**Palabras claves:** *Queratosis actínicas, queratosis actínicas extrafaciales, campos de cancerización.*

## 1. ANTECEDENTES

Las queratosis actínicas (QA) son neoformaciones, causadas por la exposición acumulativa y crónica a radiación ultravioleta (UV), siendo esta una de las neoplasias más frecuentes del mundo, estas pueden ser consideradas neoplasias in situ o intraepidérmicas.<sup>1</sup> Se ha reconocido que las QA pueden invadir potencialmente la membrana basal y así progresar a un carcinoma de células escamosas (CEC) <sup>1-2</sup>

Estas lesiones han reportado una incidencia del 40 a 60% de la población caucásica mayor de 40 años en Australia, Estados Unidos presenta una prevalencia entre los 11 a 26%; mientras que Inglaterra el 15.4% de hombre y 5.9% de mujeres mayores de 40 años presentan QA múltiples, estas cifras aumentan a un 34.1% y 18.2% respectivamente en pacientes mayores de 70 años, mostrando así una prevalencia muy relacionada a 2 signos característicos de exposición crónica a Rayos UV como ser elastosis solar y lentigos ( $P < 0.001$ ).<sup>2-3</sup>

En Latinoamérica, contamos con pocos estudios relacionados a la prevalencia de QA, Giraldo C y col.<sup>4</sup> en un estudio realizado en Medellín Colombia que incluyó a 153 pacientes, demostró una prevalencia del 49.7% de pacientes mayores de 40 años con daño actínico, además refieren un predominio de fototipo Fitzpatrick II entre los afectados 66%, seguido de fototipo Fitzpatrick III con 24.8%. y el resto encontrándose entre fototipos IV y V. Por otra parte Sánchez-Ferra D y col.<sup>5</sup> nos mencionan en un estudio realizado en el Centro Dermatológico Pascua, que la incidencia entre 2005 – 2009 fue de 3 pacientes por cada mil.

Se estima que la capacidad de estas lesiones para evolucionar a un CEC invasivo puede ser del 5 a 20% de las lesiones preexistentes.<sup>1-3</sup> Por lo que es de suma importancia la identificación de estas lesiones ya que son consideradas la etapa inicial para la formación de CEC.

Las QA aparecen de predominio en piel cabelluda, cara, brazos y dorso de manos; abarcando así cabeza, cuello y antebrazos el 75% de todas las lesiones reportadas.<sup>2-4</sup> Los factores de riesgo para desarrollar QA incluyen edad avanzada, predominio en género masculino, exposición crónica y prolongada a rayos UV, pacientes con Fototipo de Fitzpatrick I, II y III e inmunosuprimidos; además de una incidencia mayor en pacientes cercanos a la línea del Ecuador.

La fisiopatogenia de las QA tiene su base fundamental en la radiación UV y la cascada de eventos moleculares, celulares, inmunes y genéticos que este desencadena. La radiación UV actúa como un carcinógeno, ya que induce la mutación genética inicial en los queratinocitos y promueve la expansión de células tumorales. La exposición a radiación UV induce respuestas protectoras en la célula, pero cuando la carga de la exposición y el daño se hace excesiva, la célula puede someterse a apoptosis para eliminar las células mutantes de la epidermis. Cuando estos sistemas fallan, alteraciones genómicas, inflamatorias, inmunosupresoras y colectivos dan lugar a la proliferación aberrante, lo que lleva a la aparición de las QA, con el riesgo asociado de la progresión de SCC invasoras.<sup>3-6</sup>

Las QA son genéticamente y bioquímicamente diversa, lo que demuestra que esta lesión proliferativa aberrante puede surgir por la ruptura de una variedad de vías.<sup>6</sup>

La forma clínica más común de queratosis actínica se caracteriza por presentar una neoformación con aspecto de placa que oscila entre los 2 a 6 mm, eritematosa, de

superficie rugosa, con escama en su superficie. Usualmente es más fácil palparla que observarla. Normalmente se les encuentra sobre una zona fotoexpuestas, y con signos clínicos de daño actínico como elastosis solar, cambios de coloración, efélides y telangiectasias.<sup>6-7</sup>

Existe una clasificación clínica, usada para orientar el grado de severidad de las lesiones de QA en; Grado 1 (leves) presentan una discreta costra palpable, refieren que estas se palpan más que se ven. Grado 2 (moderadas) presentan QA con costra gruesa, fácilmente se palpan y se ven. Grado 3 (severa) con QA con costra hiperqueratósica y queratosis actínica muy obvia.<sup>6</sup>

A la dermatoscopia establecemos como diagnóstico dermatoscópico de QA la presencia de 2 o más de los siguientes 4 criterios dermatoscópicos: vasos alrededor de las salidas anexiales o folículos pilosos, seudorretículo eritematoso, aperturas (anexiales o folículos pilosos) y escamas. Y como patrón dermatoscópico, el descrito como patrón en fresa.<sup>7</sup>

Histopatológicamente, las queratosis actínicas presenta características específicas. Se observan focos de queratinocitos atípicos, pleomórficos a lo largo de la capa basal y protruyendo hacia la dermis papilar. Sobre estos queratinocitos anormales, se observa acantosis, hiperqueratosis y paraqueratosis. Es característico que el epitelio anexial esté respetado, además de que la membrana basal nunca se ve atravesada.<sup>8</sup>

Ciertas características histopatológicas en QA diagnosticadas clínicamente han demostrado que la presencia de una neoplasia maligna no es un evento raro, identificándose CEC *in situ* en 3.2%, CEC invasivo en 1.4% y Carcinoma de células

basales (CBC) en 0.5% de biopsias de pacientes con el diagnóstico clínico de QA; de ahí deriva la importancia de una confirmación histopatológica.<sup>9</sup>

Ambos procesos tienen en común la atipia de los queratinocitos y las alteraciones genéticas, entre las que destacan las mutaciones del gen supresor tumoral TP53, crucial para inducir apoptosis y que está mutado hasta en el 50% de todos los cánceres en humanos.<sup>9-10</sup>

Las lesiones de QA tienen 3 posibles resultados de evolución natural, estas pueden involucionar, permanecer estables o progresar a una neoplasia invasora. 8 Debido a esta evolución natural ha existido gran controversia sobre la posición nosológica de las QA, ya que algunos autores postulan que se trata de una condición precursora del cancer, todavía no maligna, por la posibilidad de estas lesiones de involucionar y que la mayoría no llegan a transformarse a carcinoma. Otros apoyan la teoría de que las QA son CEC incipientes.<sup>9-10</sup>

Un estudio australiano de 1040 personas identificó un total de 1873 lesiones en el cribado en el 59% de las personas investigadas. A los 12 meses de seguimiento, 26% de las lesiones estaban ausentes en el subgrupo de personas con al menos 1 lesión original AK, pero el número total de lesiones en este grupo se mantuvo sin cambios, debido a la aparición de nuevas lesiones. En este subgrupo con lesiones en el cribado inicial, el 60% desarrolló nuevas lesiones de queratosis actínicas a los 12 meses. El número total de lesiones en el grupo completo se incrementó en un 22%. Otro estudio aislado en Australia muestra una alta tasa de malignización de QA a 12 meses de seguimiento, además de una incidencia elevada de desarrollar nuevas lesiones en los 12 meses de seguimiento, si es que existía una QA presente

al inicio.<sup>9</sup> Estos estudios demuestran la cronicidad y naturaleza impredecible de las QA.<sup>8-10</sup>

Frente a naturaleza impredecible y la controversia en el posicionamiento y clasificación de la QA, el concepto más aceptado actualmente es que en cualquiera de los casos se trata de un marcador de riesgo para que el paciente desarrolle un CEC en las mismas áreas fotoexpuestas, debido a esto se ha desarrollado un concepto llamado Campo de Cancerización, el mismo se basa en la premisa que ante una QA clínicamente evidente es casi seguro que en la epidermis adyacente con un aspecto macroscópico normal ya están presentes las mismas alteraciones genéticas y moleculares que iniciaron la lesión visible y/o palpable, con una probabilidad que puedan aparecer nuevas lesiones similares o en algún caso progresar alguna de estas a un CEC. La idea más aceptada es que el campo de cancerización se crea por la acción independiente de uno o varios carcinógenos en todas y cada una las células de un mismo tejido. La acumulación sucesiva de alteraciones moleculares en este campo de células conllevaría el desarrollo de carcinomas a partir de algunas de ellas.<sup>10</sup>

Una de las implicaciones clínicas más importantes del concepto de campo de cancerización es que en el tejido epitelial que queda tras la exéresis de un tumor primario puede ser el origen de nuevas neoplasias, y por tanto el diagnóstico y el tratamiento de las neoplasias malignas epiteliales debe realizarse en el tumor así también en el campo de cancerización de tejidos adyacentes donde se ha originado dicho tumor.<sup>9-11</sup>

Hay que considerar que un campo de cancerización no es homogéneo, sino que está constituido por pequeños grupos o placas de células, en general menos de 200

(equivalente a un área de 2 mm de diámetro), con las mismas alteraciones moleculares y que constituirían una unidad clonal (que resultarían en células genótipicamente iguales originadas a partir de una misma célula madre). En la piel marcada se pueden identificar grupos de células con diferentes alteraciones genéticas, que según proliferan sustituirían a los queratinocitos normales.<sup>11</sup>

Para identificar un paciente en el que se pueda considerar la presencia de QA en un campo de cancerización se requiere ciertas características que suponen a este diagnóstico como ser 5 o más QA, en una región, acompañada de daños actínicos evidentes.<sup>11-13</sup>

El abordaje terapéutico de las queratosis actínicas está sujeto a diversos factores tanto intrínsecos como extrínsecos; como ser, si es una lesión única o múltiples; que es lo más importante y cambia radicalmente el tratamiento, así como grado clínico de QA, localización de la lesión, cronicidad de la misma, inmunosupresión como factor de riesgo entre otros. Por este motivo el abordaje terapéutico se centra en el tratamiento dirigido de la lesión y tratamiento dirigido del campo.<sup>11</sup>

El tratamiento dirigido de la lesión está enfocado en la destrucción específica de la misma, y está considerada para QA únicas o menos de 5 lesiones con un corto periodo de evolución. El tratamiento de primera línea en este grupo es la criocirugía, esta se realiza con la aplicación de nitrógeno líquido, ocasionando la formación de una ampolla causada por la separación de la membrana basal, este tratamiento es muy efectivo para lesiones pequeñas, no hiperqueratósicas, con una eficacia del 90% a 6 meses. Como contras de este procedimiento, es operador dependiente y posterior a la curación puede presentar mancha hipocrómicas residuales y cicatrices.<sup>11-13</sup>



El curetaje con electrodesecación es defendido por algunos médicos para eliminar lesiones grandes e hipertróficas. Sin embargo, esta técnica requiere anestesia local, y puede dejar cicatriz. Se puede usar la técnica de raspado para desbridar lesiones hiperqueratósicas antes de la crioterapia. La escisión por rasurado, proporciona una muestra para el examen histológico de las lesiones sospechosas, puede ser seguido por electrodesecación para proporcionar la hemostasia y la destrucción de células atípicas adicionales.<sup>11-12</sup>

El tratamiento dirigido del campo está enfocado al tratamiento del campo de cancerización, que como mencionábamos antes es el término usado para describir las lesiones visibles e invisibles con cambios paraneoplásicos en el epitelio ocasionados por la exposición prolongada a radiación UV de la piel afectada.<sup>12</sup>

Este tratamiento dirigido de campo incluye, tanto técnicas ablativas de procedimiento y cremas que contienen agentes farmacológicos que causan cambios biológicos en células transformadas de la lesión AK, que conduce a su eliminación.<sup>13</sup>

La dermoabrasión, peelings químicos y láser resurfacing con laser dióxido de carbono, son ejemplos de la ablación del campo de cancerización. Con la dermoabrasión, las capas de la piel se extirpan quirúrgicamente utilizando una fresa de diamante o cepillo giratorio de alambre para eliminar la piel dañada por el sol y las QA en las áreas tratadas. Las exfoliaciones químicas remueven la piel a una variedad de profundidades basado en el agente químico usado, y el tiempo de curación requerido depende de la profundidad de la piel. La dermoabrasión, peelings químicos y láser resurfacing-dióxido de carbono se utilizan normalmente con el objetivo principal de rejuvenecimiento de la piel y mejora la estética.<sup>11-13</sup>.

La terapia fotodinámica (TFD) es una terapia dirigida de campo de procedimiento que utiliza el ácido 5-aminolevulínico tópico (ALA) o metilaminolevulinato para tratar las QA. Estas moléculas preferentemente encuentran su camino a las células hiperproliferantes, que carecen de células normales a las uniones de adhesión celular, y se convierten intracelularmente a protoporfirina IX (PpIX). Este fotosensibilizador se expone entonces a la luz azul o roja, que corresponde a los picos en el espectro de absorción de PpIX y resulta en una reacción fototóxica destruyendo así la célula anormal. La PDT es eficaz para el tratamiento de QA múltiples y difusas, y sus resultados cosméticos son generalmente excelentes. Sin embargo, no es ideal para el tratamiento de QA hiperqueratósicas o más profundas. Los pacientes pueden experimentar eritema, edema y una sensación de ardor durante la terapia de luz.<sup>12-13</sup>

Las terapias tópicas representan un enfoque no invasivo que puede reducir el riesgo de dolor, infección y cicatrización en comparación con el tratamiento con campo ablativo. Las terapias tópicas más frecuentes son 5-fluorouracilo (FU), imiquimod, y diclofenaco. Todos estos agentes causar cierto grado de reacción inflamatoria de la piel localizada mediada a través de una variedad de vías bioquímicas y conducir a la eliminación de las lesiones de QA.<sup>12</sup>

El antimetabolito 5-fluorouracilo (5-FU) fue la primera terapia tópica de campo aprobada, esta se descubrió de casualidad cuando se observaron que las QA se inflamaban y posteriormente resolvían en pacientes con cáncer tratados con 5-FU sistémico como un agente quimioterapéutico. Finalmente fue diseñado en una formulación tópica eficaz que actúa inhibición de timidilato sintasa mediante el bloqueo de una reacción de metilación que luego a su vez interrumpe la síntesis de

ADN y ARN deteniendo eficazmente el crecimiento de las células atípicas que proliferan rápidamente sobre el tejido cutáneo normal. La tasa de curación media es de 62,5%, sin embargo, para obtener resultados óptimos, la adherencia del paciente completo es necesario. Además, el tratamiento concurrente con la tretinoína tópica se ha demostrado para mejorar la eficacia del 5-FU. <sup>11-14</sup>

El modo de uso es aplicando la crema una vez al día por 2 a 4 semanas. Los pacientes sometidos a un tratamiento exitoso generalmente experimentan eritema, inflamación y erosiones. Otros efectos secundarios comunes incluyen dolor, prurito, fotosensibilidad, y ardor en el sitio de aplicación. El 5-FU no debe utilizarse en los casos en que los pacientes también sufren de otras condiciones cutáneas, tales como melasma o acné rosácea. <sup>11,13</sup>

El Imiquimod al 3.75% y 5%, tópico interrumpe la proliferación del tumor, al actuar como un receptor de 7 agonista de *toll-like* que modifica la respuesta inmune y estimula la apoptosis. Stockfleth et al. mostró que el 84% de las QA tratados mostraron una eliminación clínica con un ciclo de 12 semanas de tratamiento con imiquimod al 5% pero las reacciones irritantes locales son comunes. Que se asoció con una larga duración de la aplicación (dos veces por semana durante 16 semanas), hace difícil la adherencia al tratamiento. Los efectos sistémicos, como la fatiga, síntomas similares a la gripe, dolores de cabeza, mialgias, y el angioedema son raros. <sup>13</sup>

El Diclofenac al 3% tópico es un antiinflamatorio no esteroide ejerce sus efectos a través de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), especialmente COX-2. Sin la COX, la producción de prostaglandinas suprime el sistema inmune permitiendo que disminuya formación de tumores. El régimen de tratamiento es vigoroso (dos veces

al día durante 90 días), pero sólo de leve a moderada se han observado reacciones locales en la piel. hepatotoxicidad rara, inducida por el fármaco ha sido reportado. Por lo tanto, las transaminasas deben medirse periódicamente en pacientes que reciben terapia a largo plazo.<sup>13</sup>

El ingenol mebutato o Mebutato de Ingenol (MI) tópico es un compuesto derivado de la *Euphorbia peplus* una hierba anual estacionaria, perteneciente a la familia de las Euphorbiaceae, también conocida como pequeña tártago o algodoncillo, que ha resultado una alta eficacia en el tratamiento de las QA.<sup>12-14</sup>

La sávila cruda no procesada de la hierba *Euphorbia peplus* aplicada a 12 lesiones de QA produjo una tasa de respuesta clínica completa del 60% después de 14 meses de seguimiento. El MI, un éster de diterpeno macrocíclico hidrófobo, fue identificado como el agente activo de esta sávila. La eficacia del MI se atribuye a sus mecanismos de acción, dentro los que figuran La rápida necrosis de la lesión y la activación específica del sistema inmune, con una marcada respuesta inflamatoria compuesta en su mayoría por neutrófilos; se menciona que neutrófilos activados tienen la capacidad de atacar y matar células específicas que están cubiertas por anticuerpos.<sup>14</sup>

Los mecanismos de acción de este fármaco fueron estudiados *in vitro* e *in vivo* en modelos murinos, determinando así los mecanismos implicados, como ser la necrosis celular ocasionada particularmente por edema mitocondrial de las células tumorales a dosis (*in vitro*) elevadas, así como la participación de Ca<sup>2+</sup> intracelular que induce el edema mitocondrial a dosis menores. Otro mecanismo de acción determinante es la respuesta inflamatoria selectiva que presenta a predominio en

neutrófilos con subsecuente liberación de IL-8, citocinas proinflamatorias, Factor de necrosis tumoral alfa, eliminando así las células displásicas residuales.<sup>15</sup>

El MI ha demostrado su eficacia y seguridad, en un estudio realizado por Garbe y col.<sup>14</sup> por 12 meses en 450 pacientes con QA múltiples, de estos el 61.6% presentaron un aclaramiento completo del campo de cancerización, y a 12 meses los rangos de aclaramiento eran significativamente altos con un 18.5%. Además se evidenció la seguridad que este tratamiento presenta, ya que de este estudio el 97% de los pacientes concluyó el tratamiento con menores efectos adversos, de los que figuran eritema y descamación.<sup>15-17</sup>

El tratamiento se realiza según el área a tratar en 2 días para tronco y extremidades, al 0.050 % y 3 días para cara y piel cabelluda al 0.015%. Dos estudios compararon la aplicación del Mebutato de ingenol al 0.015% en gel contra vehículo aplicado de forma consecutiva durante 3 días en un área de 25cm<sup>2</sup> en piel cabelluda y cara; demostrando un aclaramiento completo del 42.4% vs 3.7% y un aclaramiento parcial de 63.9% vs 7.4%; mientras que los dos estudios donde se comparó al mebutato de ingenol al 0.05% en gel aplicándolo en dos días consecutivos para el tratamiento de QA en un área afectada de 25cm<sup>2</sup> en tronco y extremidades mostraron un aclaramiento completo de 34.1% vs 4.7% y parcial en 49.1% vs 6.9%, todo esto estadísticamente significativo y  $p < 0.001$ .<sup>18</sup>

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El tratamiento de las queratosis actínicas múltiples presenta una diversidad de métodos como criocirugía y algunos ablativos tópicos, con una eficacia variable, y

una elevada tasa de recurrencia o aparición de nuevas lesiones en el campo de cancerización. Además de ser tratamientos por periodos prolongados con efectos adversos que resultan en respuestas locales en piel a veces dolorosas y antiestéticas que predisponen a la falta de apego y abandono de tratamiento por parte de los pacientes.<sup>15-17</sup>

Se plantea que el Mebutato de Ingenol en gel al 0.015% para su uso en cara y piel cabelluda presenta una eficacia mayor que otros ablativos tópicos, con una escasa recurrencia de las lesiones, por una mejor cobertura del campo de cancerización, además de un periodo de tratamiento muy corto, menores eventos adversos y por lo tanto un mayor apego al tratamiento.

No contamos con un estudio en México que demuestre la eficacia de este fármaco según la bibliografía mencionada.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Las queratosis actínicas son parte de un campo de cancerización es de gran importancia para así evitar la evolución de esta entidad a formas invasoras por otra parte nos indica los cambios histopatológicos y biomoleculares en un área próxima a una queratosis actínica debido al grado de fotoexposición crónica No se ha realizado un estudio para demostrar la eficacia y perfil de seguridad de este producto en el tratamiento de múltiples queratosis actínicas y en la disminución de la recurrencia y recidiva de lesiones en el campo de cancerización tratado.

#### **4. HIPÓTESIS**

Nos planteamos la hipótesis que el tratamiento con Mebutato de Ingenol en gel al 0.015% es un fármaco tópico con una eficacia igual o mayor al 70% con ausencia completa de lesiones en el campo tratado a 57 días, para el tratamiento de las queratosis actínicas múltiples y el campo de cancerización adyacente, con un tiempo de aplicación más corto, presentando menos efectos adversos, resolución más rápida de los mismos y un consecuente mejor apego por parte de los pacientes.

#### **5. OBJETIVOS**

##### **5.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la eficacia del mebutato de Ingenol en gel al 0.015% en queratosis actínicas múltiples cara y piel cabelluda, con la aplicación tópica del fármaco por 3 días consecutivos.

##### **5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Medir el porcentaje de ausencia completa de lesiones en área a tratar en un promedio de 57 días posterior al inicio de tratamiento.
- Determinar la prevalencia de afectos adversos asociados al tratamiento.
- Clasificar cual es el efecto adverso más frecuente con el tratamiento con Mebutato de Ingenol gel al 0.015%.

- Medir el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la ausencia completa de lesiones.
- Valorar la recurrencia de queratosis actínicas en el sitio tratado a los 6 meses de seguimiento.

## **6. METODOLOGÍA**

### **6.1. DISEÑO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO**

Se trata de un Ensayo clínico abierto, prospectivo para evaluar la eficacia y la presencia de efectos adversos del Mebutato de Ingenol al 0.015% en gel tópico en el tratamiento de queratosis actínicas en cara y piel cabelluda.

El periodo de duración del estudio será por 12 meses.

### **6.2. POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Pacientes mayores de 18 años atendidos en el servicio de Dermatología del Hospital General de México, con el diagnóstico de queratosis actínicas múltiples (5 o más lesiones) en cara o piel cabelluda.

Para calcular el tamaño de muestra usamos el programa G Power 3.1.9.2 para definir el test estadístico de Diferencia de medias de una cola. Tomando en cuenta mi posibilidad de error alfa de .05, así como el valor de posibilidad de error Beta en .2 y un valor estadístico del 80%, llegando así a un poder de tamaño de efecto de 0.5, Calculándose así mi tamaño de muestra de 30 pacientes.



### **6.3. CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN**

#### **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes mayores de 18 años, con 5 o más queratosis actínicas en cara o piel cabelluda.
- Registrados y con expediente clínico en el servicio de consulta externa de dermatología del Hospital General de México.
- Género masculino o femenino
- Que esté de acuerdo con la participación en el estudio y presente consentimiento informado firmado por el paciente.
- Sin tratamiento previo en el área de estudio de al menos 1 año antes del inicio del estudio.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que retiren el consentimiento para participar en el estudio.
- Pacientes que no asistan a todas las consultas de seguimiento por parte de nuestro servicio.
- Pacientes que durante el estudio desarrollen eventos adversos que motiven su salida prematura del mismo.

#### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que inicien otro tratamiento para queratosis actínicas durante el estudio.
- Pacientes que desarrollen eventos adversos al fármaco que amerite la suspensión inmediata de la aplicación.

- Pacientes que presenten datos clínicos y/o dermatoscópicos de progresión de las queratosis actínicas a un carcinoma de células escamosas invasor.
- Pacientes que no asistan a todas las visitas de seguimiento.

#### **6.4. DEFINICION DE VARIABLES A EVALUAR Y FORMA DE MEDIRLAS**

##### **VARIABLES**

- **EDAD**
  - Categoría: Cuantitativa.
  - Escala de medición: Escala numérica
  - Unidad de medición: Años cumplidos al momento del estudio.
- **GÉNERO**
  - Categoría: Cualitativa.
  - Escala de medición: Nominal dicotómica
  - Unidad de medición: Masculino/Femenino.
- **FOTOTIPO**
  - Categoría: Cualitativa.
  - Escala de medición: Nominal
  - Unidad de medición: Tipo de fototipo del paciente de acuerdo a modelo de Fitzpatrick.
- **NUMERO DE QUERATOSIS ACTÍNICAS**
  - Categoría: Cuantitativa.
  - Escala de medición: Escala numérica

- Unidad de medición: Número de queratosis actínicas del paciente en el área a tratar.

- **TOPOGRAFIA DE LESIONES**

- Categoría: Cualitativa.
- Escala de medición: Nominal
- Unidad de medición: Unidad de cara o piel cabelluda alopecica.

- **PRESENCIA DE EFECTOS ADVERSOS**

- Categoría: Cualitativa.
- Escala de medición: Nominal
- Unidad de medición: Si/No.

- **EFECTOS ADVERSOS INDIVIDUALIZADOS**

<b>EVENTOS ADVERSOS</b>	
<b>1. Edema</b>	Determinados del número 1 al 10 según la valoración del médico
<b>2. Eritema</b>	
<b>3. Eccema</b>	
<b>4. Descamación</b>	
<b>5. Erosión</b>	
<b>6. Sangrado</b>	
<b>7. Dolor</b>	Determinados del número 1 al 10 según la valoración del paciente
<b>8. Prurito</b>	
<b>9. Sensibilidad</b>	

- Categoría: Cualitativa.
- Escala de medición: Numérica

- Unidad de medición: Escala 1 al 10.
- **“ACLARAMIENTO” DE CAMPO DE CANCERIZACIÓN**
  - Categoría: Cualitativa.
  - Escala de medición: Numérica
  - Unidad de medición: Escala 1 al 10

## **7. PROCEDIMIENTO**

A todos los pacientes adultos que acudan a consulta al Servicio de Dermatología, se le realizará una historia clínica dermatológica y se realizará una búsqueda intencionada por exploración física de queratosis actínicas múltiples en cara y piel cabelluda, se les invitará a participar en el estudio, se verificarán criterios de inclusión y no inclusión y se procederá a la explicación del estudio y firma del consentimiento informado.

Se delimitará una zona de 5 x 5 cm, en localización facial y piel cabelluda con presencia de al menos 5 queratosis actínicas, con lápiz de cera se hará el delineado de la zona y de las QA visibles o palpables, posteriormente se tomará iconografía previa, durante y posterior al tratamiento y en las visitas de seguimiento.

En tres días consecutivos será aplicado por el médico el mebutato de ingenol en gel al 0.015% y se indicará que se lave a las 6 horas. Se citará al paciente a los 7, 15, 30, 60 días posteriores para valorar los resultados contando las lesiones visibles o palpables, así como se calificará de forma cualitativa los efectos adversos esperados. posteriormente a los 6 y 12 meses.

En una escala visual análoga se valorará la satisfacción del paciente en cada visita.

## 8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr
Selección de pacientes												
Recopilación de datos												
Análisis estadístico												
Presentación de resultados preliminares												

## 9. ANALISIS ESTADISTICO

La estimación del tamaño de muestra de estudio, se realiza a través de una fórmula de diferencia de medias para dos grupos dependientes. Se consideró una estimación de una cola con una probabilidad de error alfa de .05, una probabilidad de error beta de .2 lo que nos proporcionó un poder de prueba del 80%, y se utilizó un tamaño del efecto moderado (.5).

El resultado arrojó la necesidad de un tamaño de muestra de 27 sujetos. No se realiza un grupo de control debido a que al hacer la medición antes y después del tratamiento en este único grupo es que se convierten en grupos relacionados.

## 10. ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Se garantizará la autonomía del paciente solicitando la firma de una carta de consentimiento, así como la confidencialidad de los datos obtenidos y su derecho a no participar en el estudio sin que esto redunde en la calidad de su

atención. La investigación se clasifica como de riesgo menor. No se realizarán procedimientos invasivos en este estudio. El proyecto se someterá a aprobación de los Comités de Investigación y de Ética del Hospital General de México, O.D.

#### **11. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS**

Con los resultados obtenidos en el presente trabajo se pretende realizar el primer estudio en nuestro país que evalúe tanto la efectividad como los efectos adversos del tratamiento de queratosis actínicas múltiples extrafaciales en pacientes con fototipos distintos a los reportados en la literatura actual.

Este trabajo representa la tesis del Dr. Carlos Rodrigo Escobar Villarroel, residente de la Especialidad de Dermatología.

#### **12. RECURSOS DISPONIBLES**

El servicio de Dermatología del Hospital General de México, para este proyecto de investigación cuenta con el apoyo de 4 Médicos dermatólogos adscritos, así como 2 Médicos residentes de cuarto y tercer año, para realizar la selección, historia Clínica, diagnóstico oportuno, tratamiento y seguimiento de los pacientes incluidos en el protocolo. Así también se encuentra disponible el uso de dermatoscopio y cámara fotográfica para apoyo diagnóstico e iconografía de los pacientes.

#### **13. RECURSOS NECESARIOS**

Se cuenta con el donativo de 50 tratamientos del fármaco Picato Gel (mebutato de ingenol) 0.015% brindados por la Empresa LEO Pharma. Se anexa carta de no interés comercial del laboratorio.

## 14.RESULTADOS

### 14.1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA

Participaron de este estudio 22 pacientes, mismos que cumplieron con los criterios de inclusión para este protocolo de investigación, de los cuales 12 fueron hombres (54.5%) y 10 mujeres (45.5%).

**Tabla 1.** Distribución de pacientes incluidos por sexo

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
HOMBRE	12	54.5
MUJER	10	45.5
TOTAL	22	100

**Grafica 1.** Distribución de pacientes incluidos por sexo

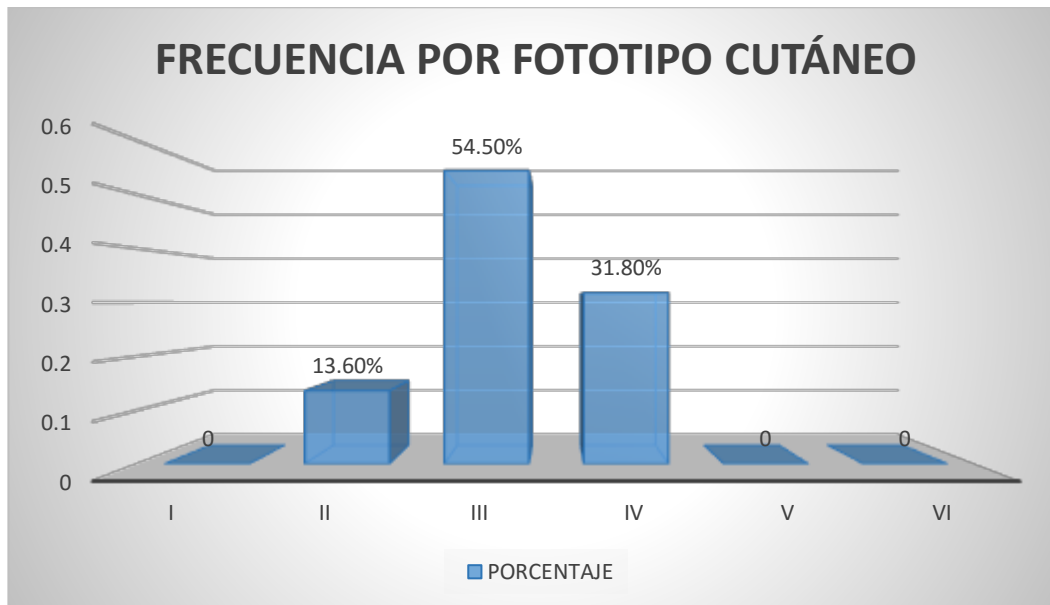


La tabla 2. Muestra la frecuencia de distribución de variables por fototipo cutáneo, siendo así el fototipo III de Fitzpatrick el mayor con 12 pacientes (54.5%) seguido del IV con 7 pacientes (31.8%) y 3 pacientes con Fototipo II (13.6%).

**Tabla 2.** Frecuencia de distribución de variables por fototipo cutáneo

FOTOTIPO FITZPATRICK	FRECUENCIA	PORCENTAJE
I	0	0
II	3	13.6
III	12	54.5
IV	7	31.8
V	0	0
VI	0	0
TOTAL	22	100

**Gráfica 2.** Frecuencia de distribución de variables por fototipo cutáneo



La tabla 3 muestra la frecuencia de distribución por ocupación de los pacientes estudiados, presentando estos, valores similares a excepción del que consiste en,



trabajo en espacio cerrado u oficina sin exposición solar, encontrándose así el trabajo en oficina o espacio cerrado con exposición solar y exposición diaria o un trabajo al aire libre con un valor de 31.3% y un predominio de pacientes que se dedican a labores de casa del 36.4%.

**Tabla 3.** Frecuencia de distribución de variables por ocupación

OCUPACIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
LABORES DOMÉSTICAS	8	36.4
OFICINAS/ESPACIO CERRADO SIN EXPOSICIÓN SOL	0	0
OFICINAS/ESPACIO CERRADO CON EXPOSICIÓN SOL	7	31.8
EXPOSICIÓN AL SOL DIARIA / AIRE LIBRE	7	31.8
TOTAL	22	100

**Gráfica 3.** Frecuencia de distribución de variables por ocupación



La tabla 4. Desglosa la frecuencia de tratamientos previos en los pacientes estudiados.

**Tabla 4.** Frecuencia de distribución de variables por tratamientos previos

TRATAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NINGUNO	14	63.6
FILTRO SOLAR	3	13.6
FILTRO SOLAR CON FOTOLIASA	0	0
QUIMIOTERAPIA TÓPICA OTRO SITIO	3	13.6
CRIOCIRUGIA OTRO SITIO	2	9.1
TOTAL	22	10

**Gráfica 4.** Frecuencia de distribución de variables por tratamientos previos

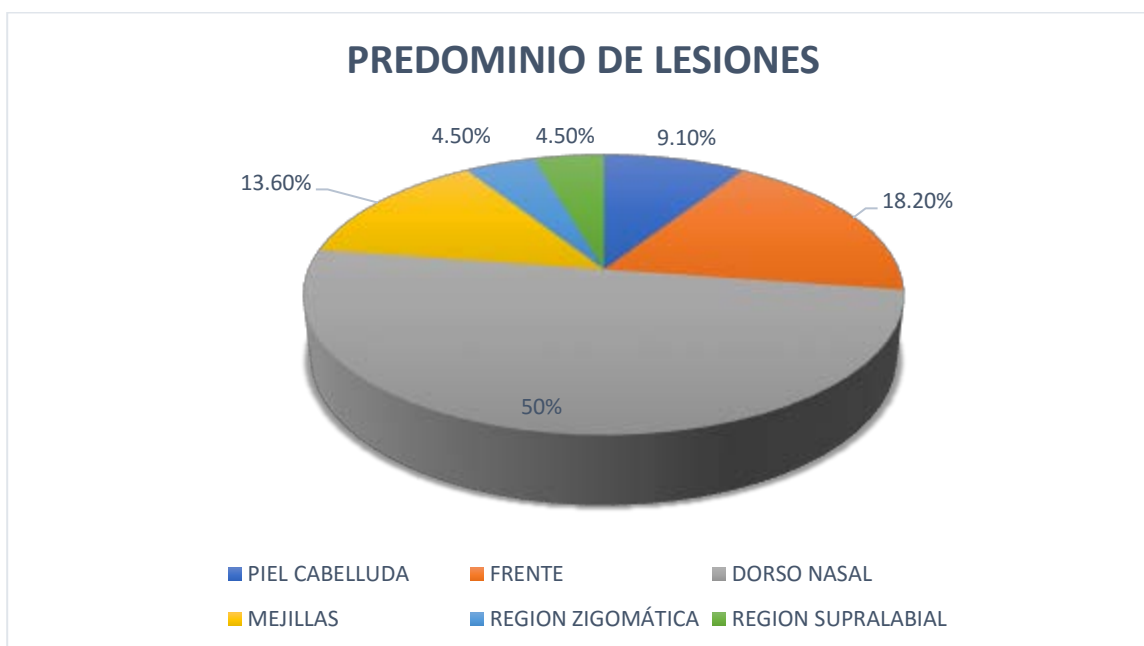


La Tabla 5. exhibe el resultado de predominio en aparición de lesiones en los pacientes estudiados, misma que representa una mayoría de 50% en dorso nasal, siguiendo frente con un 18.2%, mejillas con 13.6%, piel cabelluda con 9.1%, región supralabial y zigomática con el 4.5%.

**Tabla 5.** Frecuencia de distribución de variables por predominio de lesiones.

REGIÓN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
PIEL CABELLUDA	2	9.1
FRENTE	4	18.2
DORSO NASAL	11	50
MEJILLAS	3	13.6
REGION ZIGOMÁTICA	1	4.5
REGION SUPRALABIAL	1	4.5
TOTAL	22	100

**Gráfica 5.** Frecuencia de distribución de variables por predominio de lesiones.



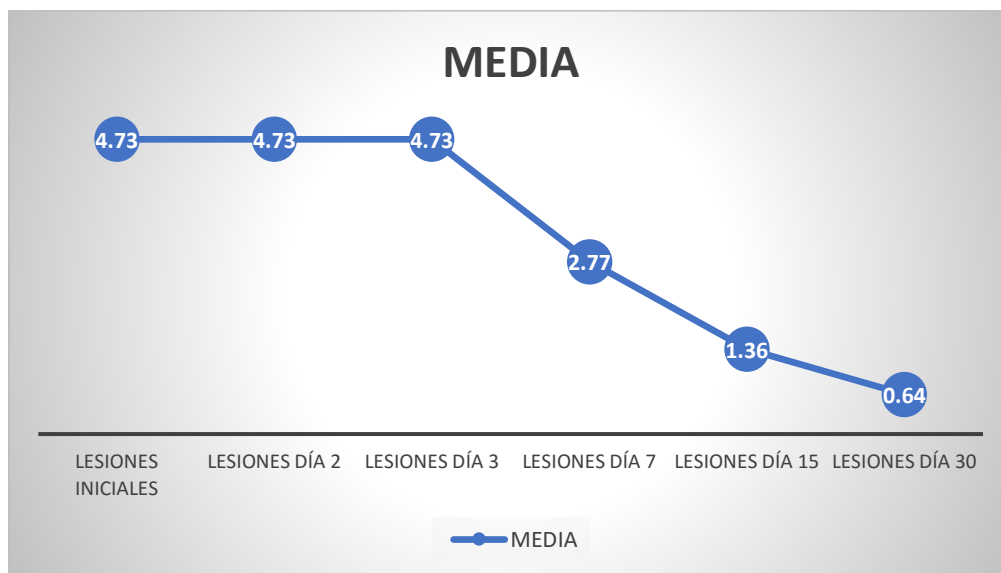
La Tabla 6. Exhibe el comportamiento del número de lesiones desde el inicio al corte de estudio de 30 días, obteniendo en el total de pacientes una media de 4.73 valores que se mantienen en los primeros días de tratamiento con una disminución a 2.76 al día 7 de tratamiento, 1.35 a los 15 días y con una media de lesiones de 0.64 a los 30 días de tratamiento.

Así mismo la Gráfica 6. Nos muestra la disminución en número de lesiones durante el periodo de estudio.

**Tabla 6.** Medidas básicas de tendencia central y dispersión del número de lesiones durante el seguimiento.

	RANGO	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO	MEDIA ( $\pm$ DE)
LESIONES INICIALES	4	3	7	4.73 ( $\pm$ 1.241)
LESIONES DÍA 2	4	3	7	4.73 ( $\pm$ 1.241)
LESIONES DÍA 3	4	3	7	4.73 ( $\pm$ 1.241)
LESIONES DÍA 7	6	0	6	2.77 ( $\pm$ 1.824)
LESIONES DÍA 15	5	0	5	1.36 ( $\pm$ 1,649)
LESIONES DÍA 30	3	0	3	0.64 ( $\pm$ 0.902)

**Gráfica 6.** Medidas básicas de tendencia central y dispersión del número de lesiones durante el seguimiento.

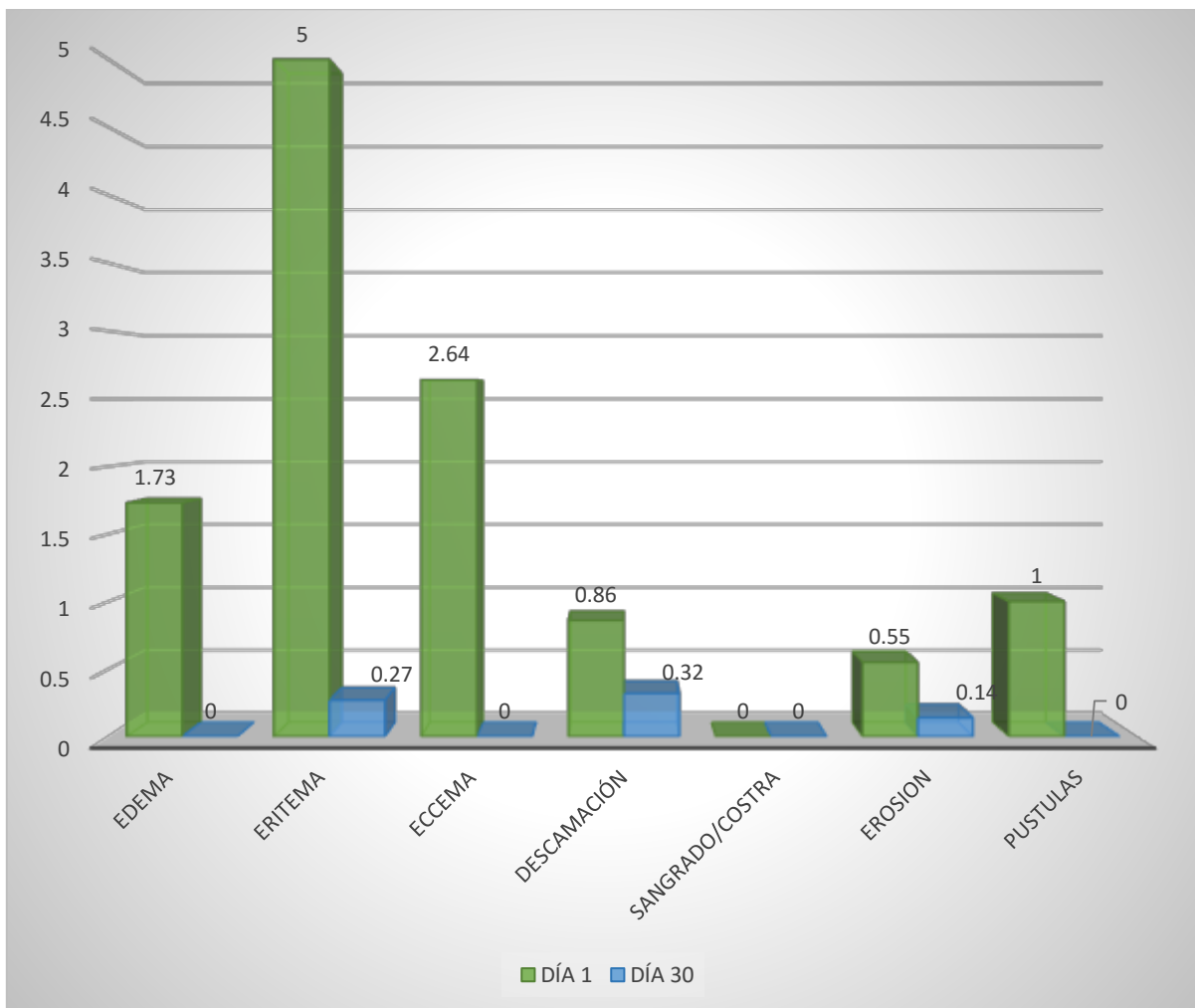


La Tabla 7. Muestra una comparación de las variables cuantitativas objetivas en los 30 días de tratamiento.

**Tabla 7.** Medidas básicas de tendencia central y dispersión de variables clínicas objetivas contrastadas al inicio y final del seguimiento.

SIGNO	DIA	RANGO	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO	MEDIA (± DE)
EDEMA	DIA 1	7	0	7	1.73 (±1.932)
	DIA 30	0	0	0	0.00 (± 0.0001)
ERITEMA	DIA 1	8	1	9	5.00 (±2.449)
	DIA 30	2	0	2	0.27 (± 0.550)
ECCEMA	DIA 1	8	0	8	2.64 (± 2.937)
	DIA 30	0	0	0	0.00 (± 0.0001)
DESCAMACIÓN	DIA 1	4	0	4	0.86 (± 1.037)
	DIA 30	3	0	3	0.32 (± 0.894)
SANGRADO / COSTRA	DIA 1	0	0	0	0.00 (± 0.0001)
	DIA 30	0	0	0	0.00 (± 0.0001)
EROSIÓN	DIA 1	8	0	8	0.55 (± 1.765)
	DIA 30	3	0	3	0.14 (± 0.640)
PUSTULAS	DIA 1	5	0	5	1.00 (± 1.773)
	DIA 30	0	0	0	0.00 (± 0.0001)

**Gráfica 7.** Medidas básicas de tendencia central y dispersión de variables clínicas objetivas contrastadas al inicio y final del seguimiento.

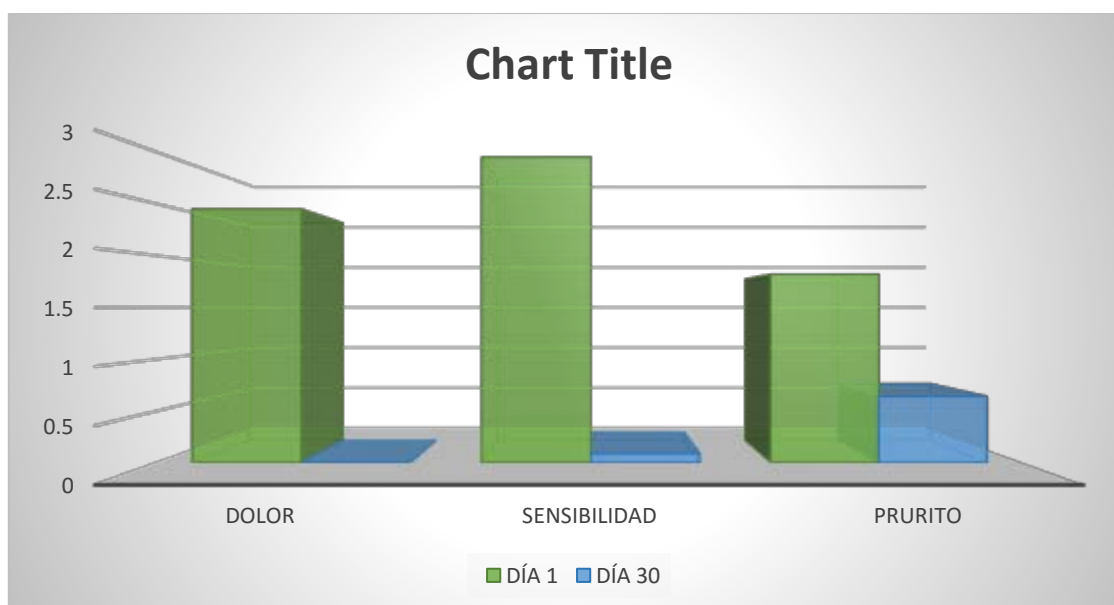


La Tabla 8. Muestra una comparación de las variables cuantitativas subjetivas en los 30 días de tratamiento.

**Tabla 8.** Medidas básicas de tendencia central y dispersión de variables clínicas subjetivas contrastadas al inicio y final del seguimiento.

SÍNTOMAS	DIA 1	RANGO	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA (±DE)
DOLOR	DIA 1	8	0	8	2.45 (±3.082)
	DIA 30	0	0	0	0.00 (±0.0001)
SENSIBILIDAD	DIA 1	10	0	10	2.95 (±3.387)
	DIA 30	1	0	1	0.09 (±0.294)
PRURITO	DIA 1	10	0	10	1.82 (±2.905)
	DIA 30	8	0	8	0.64 (±1.814)

**Gráfica 8.** Medidas básicas de tendencia central y dispersión de variables clínicas subjetivas contrastadas al inicio y final del seguimiento.



## 14.2. ESTADISTICA INFERENCIAL

Se realizó un análisis de la Varianza (ANOVA), para así establecer si existía diferencias estadísticamente significativas entre las variables descritas en este estudio durante los 30 días de seguimiento posterior al inicio de tratamiento.

La Tabla 8. Muestra estas diferencias resaltando así que todas tenían un valor de P estadísticamente significativo a excepción de la variable correspondiente a la de sangrado/costra.

**Tabla 8.** Análisis de la Varianza (ANOVA)

	PERIODO DE ESTUDIO	p
LESIONES	1-30 DÍAS	0.0001
EDEMA	1-30 DÍAS	0.0001
ECCEMA	1-30 DÍAS	0.0001
ERITEMA	1-30 DÍAS	0.0001
DESCAMACIÓN	1-30 DÍAS	0.0001
EROSIÓN	1-30 DÍAS	0.0001
SANGRADO/COSTRA	1-30 DÍAS	0.375
DOLOR	1-30 DÍAS	0.0001
PRURITO	1-30 DÍAS	0.0001
SENSIBILIDAD	1-30 DÍAS	0.0001
VESICULAS	1-30 DÍAS	0.0001

## 14.3. ANÁLISIS POST HOC

El análisis Post Hoc se realizó usando la prueba de Scheffé con el objetivo de establecer si se formaban 2 o más subconjuntos respecto a la respuesta de estas variables durante el periodo de evolución.



Encontrándose así diferencias estadísticamente significativas respecto a la evolución de las lesiones (Tabla 9) y dolor (Tabla 10)

**Tabla 9.** Prueba de Scheffé y subconjuntos formados para variable de lesiones por evolución.

EVOLUCIÓN	SUBGRUPO 1	SUBGRUPO 2	SUBGRUPO 3
5 30 DÍAS	0.64		
4 15 DÍAS	1.36	1.36	
3 7 DÍAS		2.77	
BASAL			4.73
1 2 DÍAS			4.73
2 3 DÍAS			4.73
SIGNIFICANCIA	0.694	0.050	1.000

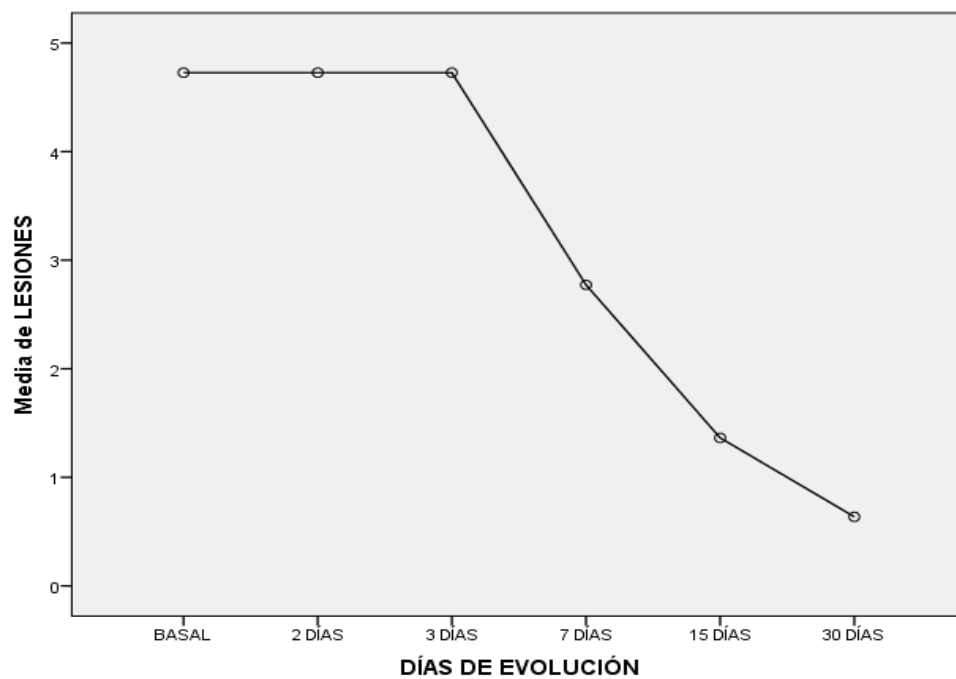
**Tabla 10.** Prueba de Scheffé y subconjuntos formados para variable de dolor por evolución.

EVOLUCIÓN	SUBGRUPO 1	SUBGRUPO 2	SUBGRUPO 3
4 15 DÍAS	0.00		
5 30 DÍAS	0.00		
3 7 DÍAS	0.59	0.59	
BASAL		2.45	2.45
1 2 DÍAS			4.77
2 3 DÍAS			4.82
SIGNIFICANCIA	0.982	2.27	0.053

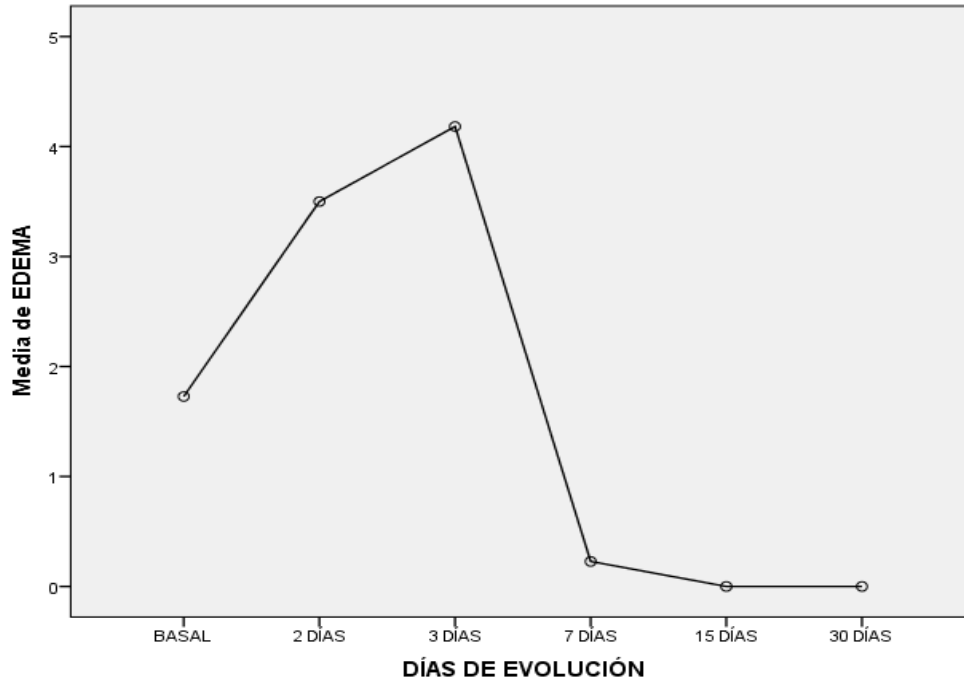
Se realizan gráficas que expresan el comportamiento de las variables durante los 30 días de tratamiento, observando así en todas las gráficas la tendencia a un cambio en la evolución de las mismas a partir del tercer día, las cuales indican en

general un pico en la mayoría de variables el día 3 y una disminución progresiva de estas, resaltando el comportamiento del fármaco y la corta duración de los síntomas

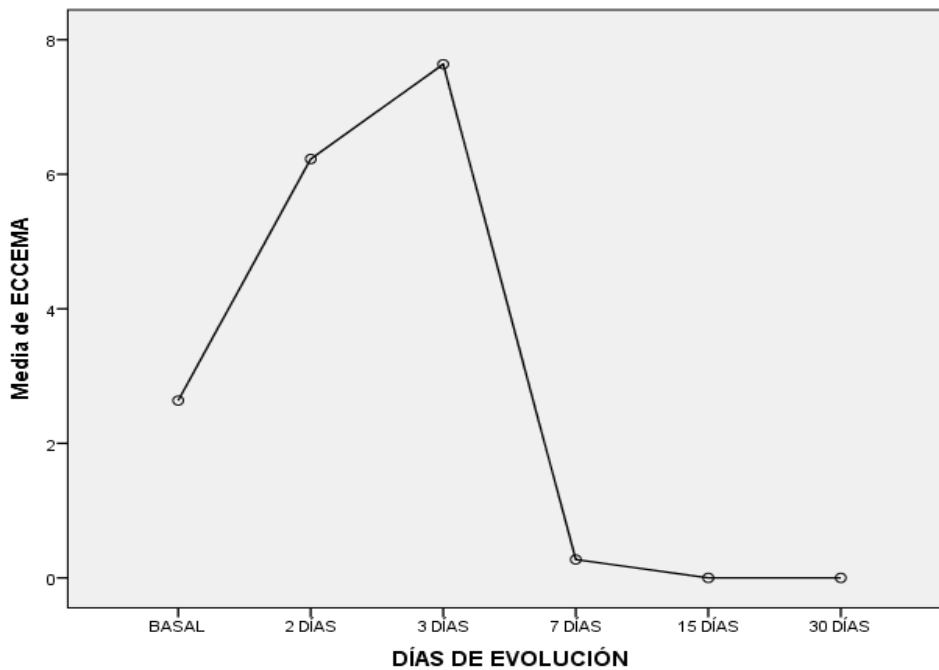
**Gráfica 9.** Relación de Lesiones y Tiempo de evolución



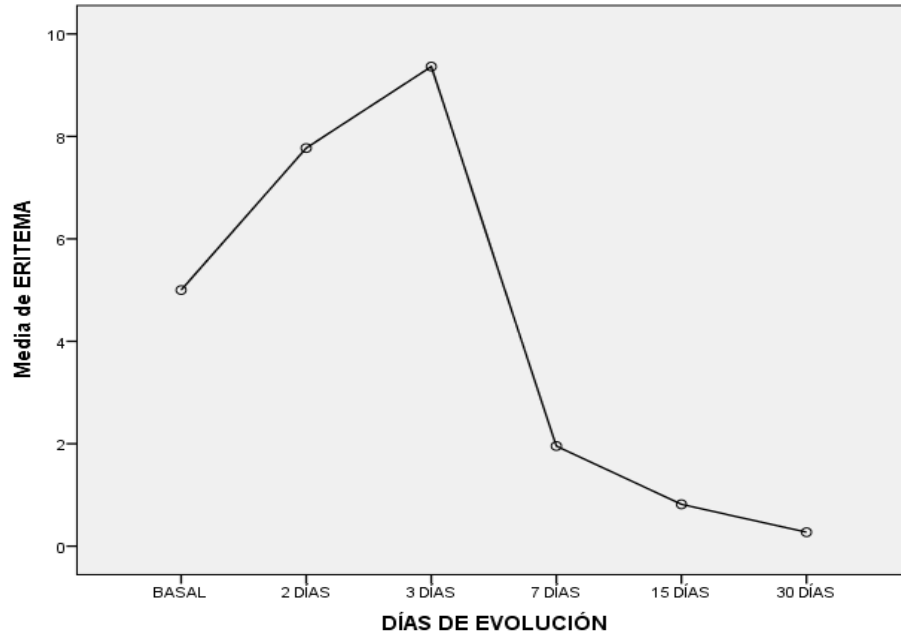
**Gráfica 10.** Relación de Edema y Tiempo de evolución



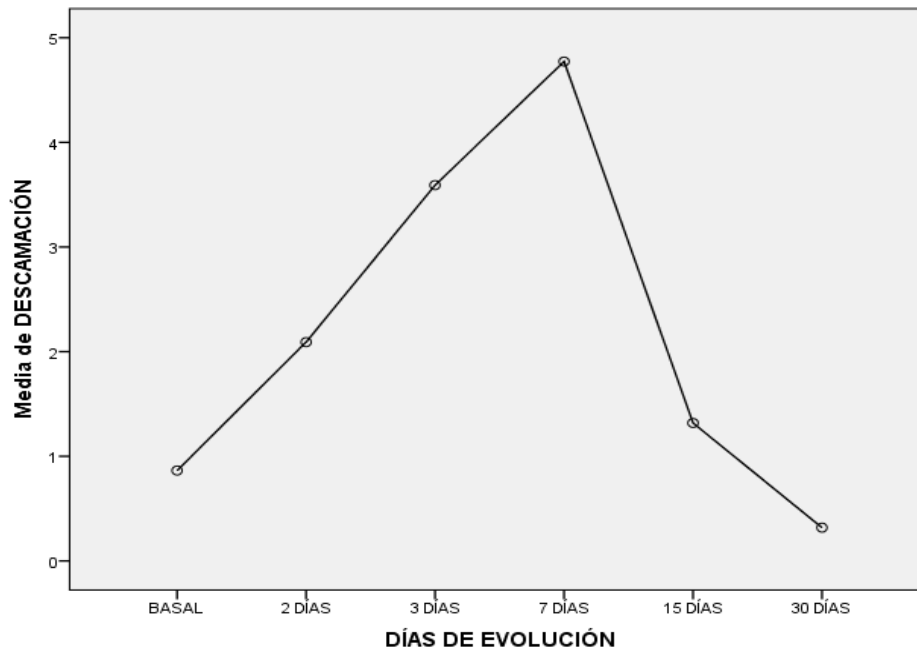
**Gráfica 11.** Relación de Eccema y Tiempo de evolución



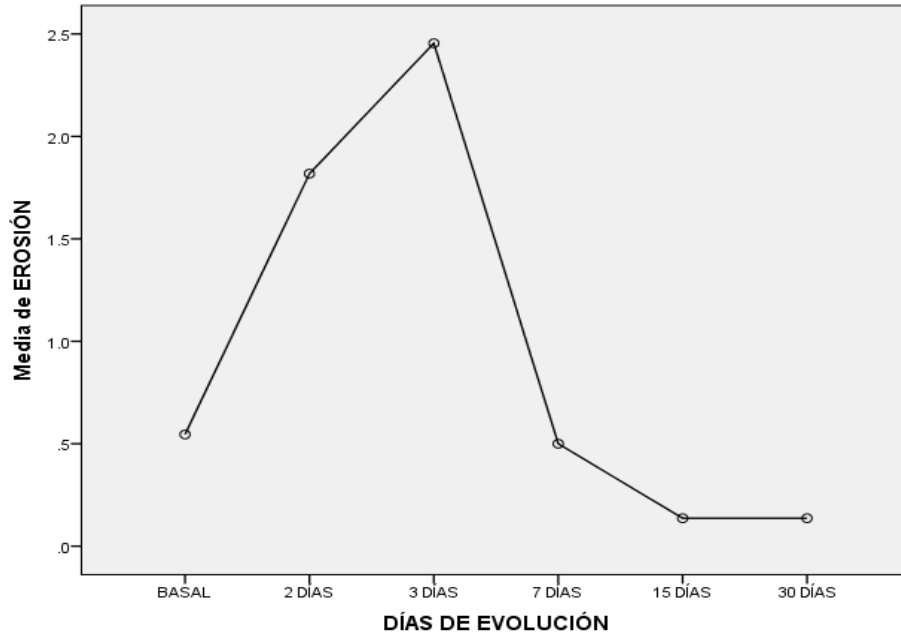
**Gráfica 12.** Relación de Eritema y Tiempo de evolución



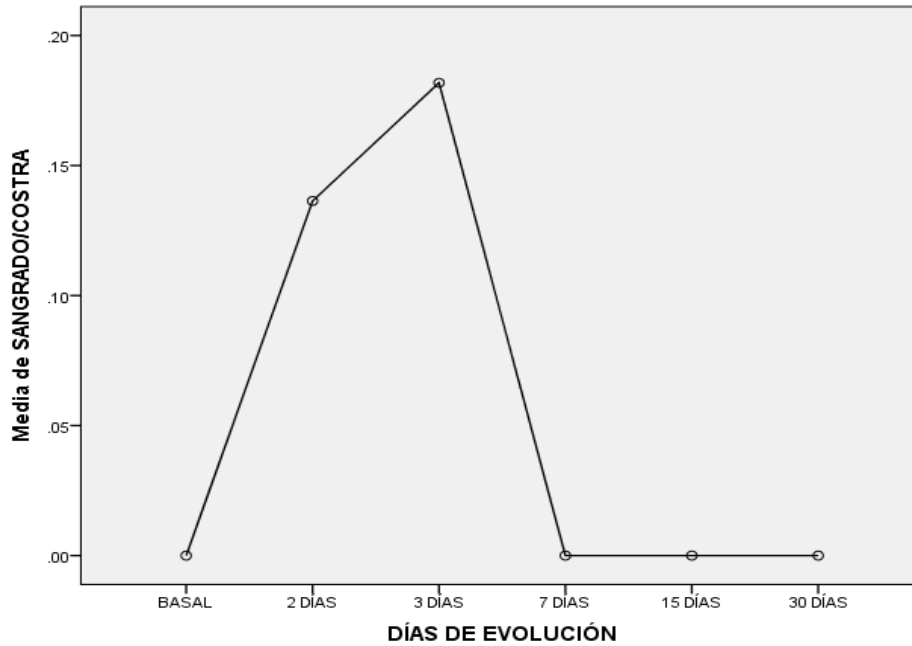
**Gráfica 13.** Relación de Eccema y Tiempo de evolución



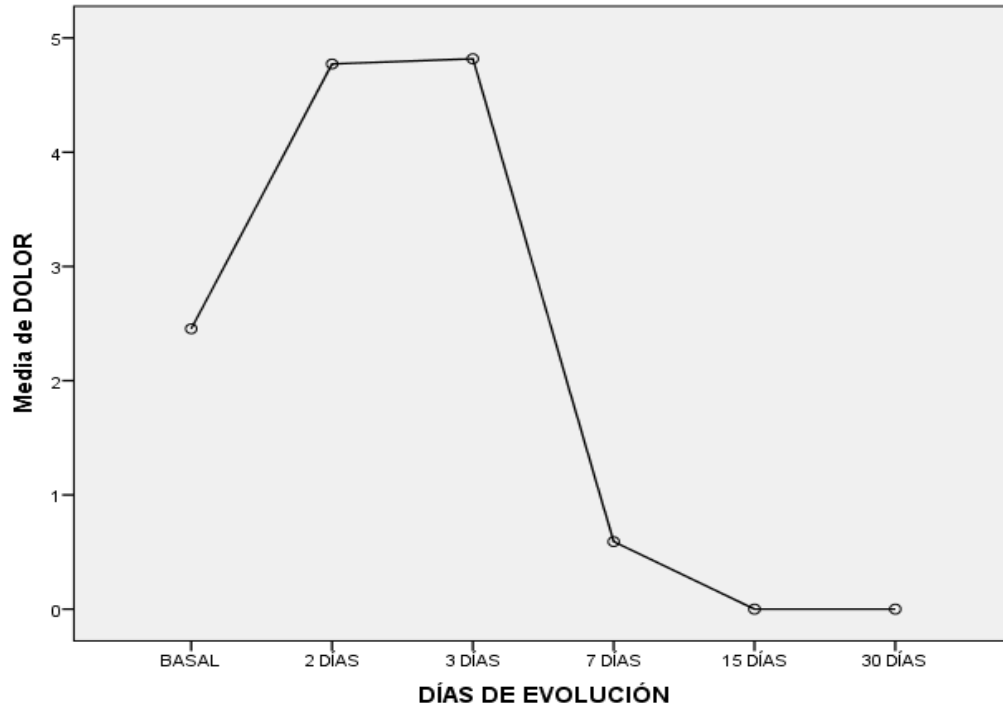
**Gráfica 14.** Relación de Erosión y Tiempo de evolución



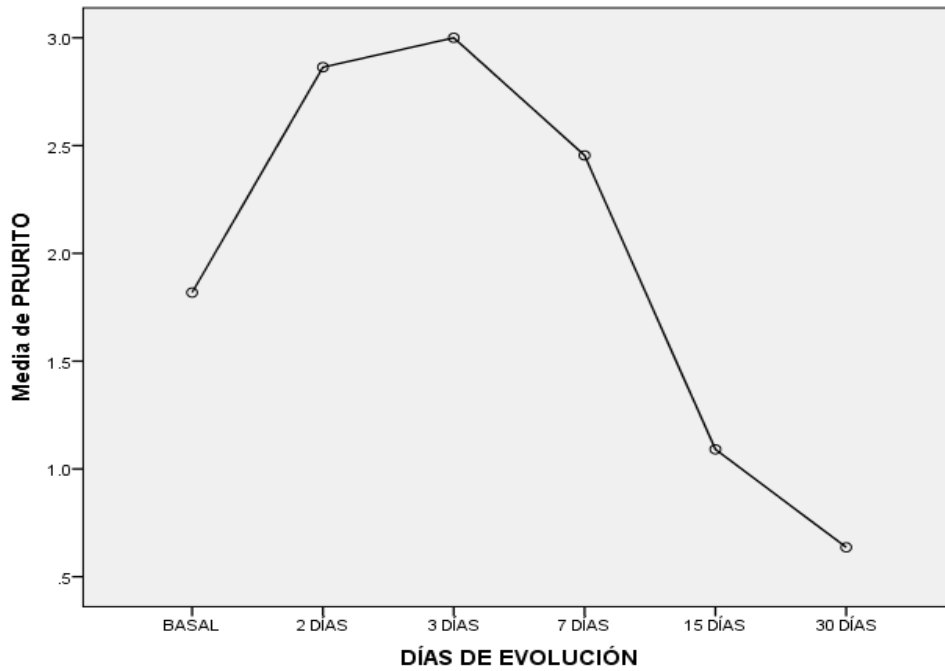
**Gráfica 15.** Relación de Sangrado/Presencia de costra y Tiempo de evolución



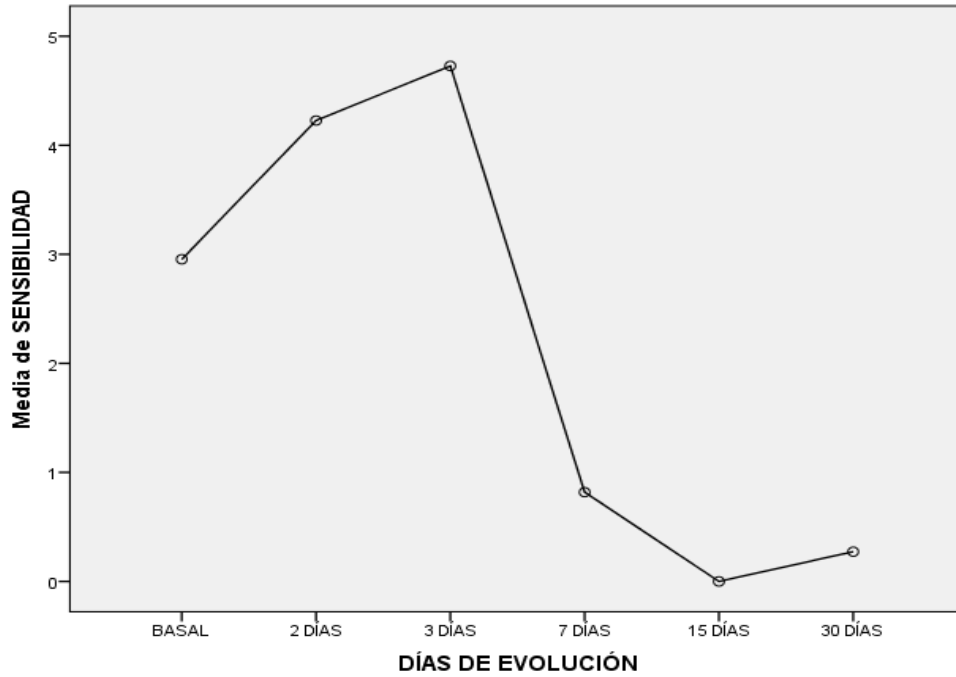
**Gráfica 16.** Relación de Dolor y Tiempo de evolución



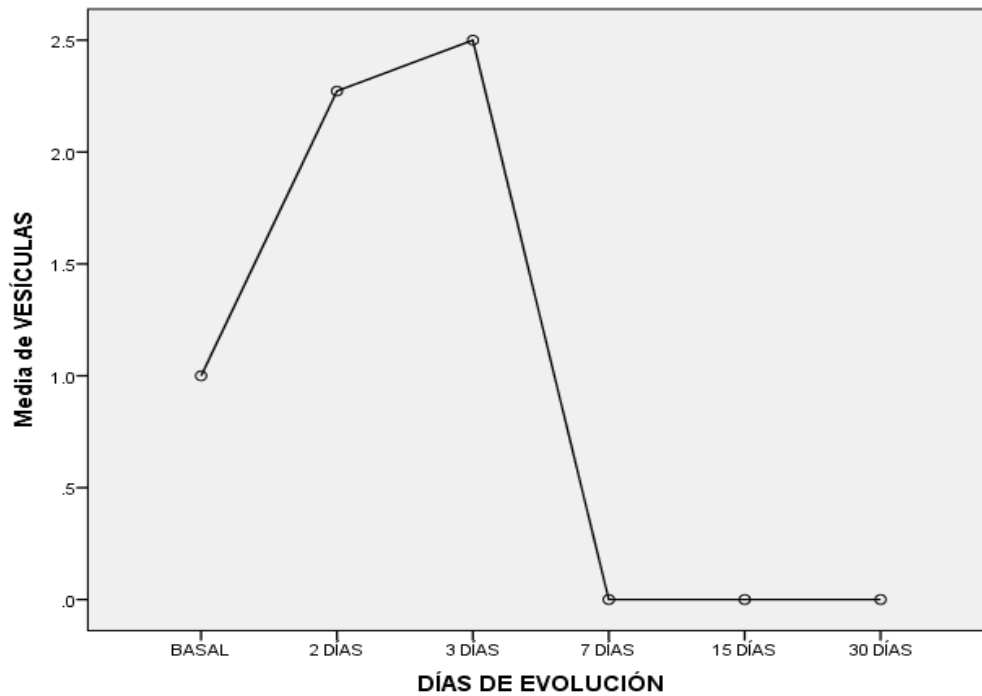
**Gráfica 17.** Relación de Prurito y Tiempo de evolución



**Gráfica 18.** Relación entre Sensibilidad y Tiempo de evolución



**Gráfica 19.** Relación entre Vesículas y Tiempo de evolución



## 15. DISCUSIÓN

Este estudio demuestra la eficacia del mebutato de ingenol al 0.015% en gel en el tratamiento de las queratosis actínicas como se describe en la literatura internacional. Por otra parte, nos brinda datos importantes sobre la población mexicana como el predominio de lesiones que en este caso afectan igualmente a fototipos oscuros; así mismo evidencia los efectos de este fármaco en nuestra población, a diferencia de otros estudios.

Se observa una ligera predominancia del género masculino con presencia de lesiones actínicas respecto al femenino; dato que no comparte con los reportes realizados en este servicio, cabe recalcar que los pacientes masculinos fueron captados por otras dermatosis y/o motivos de consulta, ya que estas no generaban importancia en estos pacientes. Por otra parte, las mujeres si acudían a este servicio por dichas lesiones y en su mayoría fueron el motivo de consulta.

La ocupación de la población en estudio no fue un determinante para la aparición de estas lesiones (Tabla 3), lo que demuestra que no solo se requiere de una exposición prolongada y continua a los rayos UV, también exposiciones cortas e intermitentes pero intensas pueden ocasionar el mismo daño. Así mismo en este estudio se observa que no solo los fototipos claros presentan este factor de riesgo; por otro lado se observa de manera alarmante que de la población estudiada un 63% no usaban filtro solar aun después del diagnóstico.



Se observa además la topografía de lesiones en las cuales existe una marcada prevalencia de lesiones en dorso de nariz (50%) seguida en frente (18.2%) y mejillas (13.6%). Datos que concuerdan con los estudios realizados en este servicio con prevalencia de neoplasias malignas dermato oncológicas.

La tabla 6, muestra el comportamiento en la evolución de las lesiones calculando la media. Encontrándose así una disminución marcada de 4.73 al inicio del tratamiento con un promedio de 0.64 lesiones al final del mismo. Demostrando en general la eficacia del fármaco para el tratamiento de las queratosis actínicas múltiples.

El ANOVA presentado en la Tabla 8. Nos muestra en valores estadísticos significativos, que existió una diferencia notable, evidenciando una respuesta terapéutica favorable, con una presentación de signos clínicos y síntomas subjetivos que tenían una máxima expresión a los 3 días mismas que iniciaban su descenso hacia la desaparición de los mismos a los 30 días.

En Un análisis Post Hoc de esta varianza se observa a detalle a través de la prueba de Scheffé que la disminución de las lesiones era estadísticamente significativa con un valor de  $p=0.05$  a partir de los 4 a 15 días. Así mismo se observa que el dolor disminuye a partir del 2do a 3er día con una  $p=0.053$ .

Las limitaciones de nuestro estudio, se remarcen por una pequeña muestra, y la necesidad de dar continuidad al seguimiento de este protocolo para resultados más significativos.

Llama la atención que se observaron algunos efectos no deseados en algunos pacientes tratados. Como la presencia de edema palpebral moderado y hasta en algunos casos bilateral, cabe resaltar que los pacientes que presentaron estas manifestaciones fueron tratados en regiones proximales a parpado como región frontal de predominio. Dos pacientes presentaron náuseas, y 5 pacientes presentaron cefalea holocraneana, mismos síntomas que remitieron al día siguiente en 24 horas.

## **16. CONCLUSIÓN**

El mebutato de ingenol al 0.015% gel es un tratamiento efectivo para el tratamiento de queratosis actínicas múltiples de cara y piel cabelluda, además de evidenciar que es un fármaco seguro y bien tolerado por pacientes mexicanos; ya que demuestra una disminución franca de lesiones con un consecuente aclaramiento del área tratada a partir del 7mo día. La notable disminución de los efectos adversos y los síntomas presentados, a partir del 7mo día hacen de este fármaco ideal para que el paciente pueda adherirse al tratamiento frente a otros tratamientos donde el abandono por molestias y la duración de las mismas.

En resumen, es una alternativa ideal para nuestra población si quieren verse resultados con menos días de aplicación y menor periodo de convalecencia para el paciente.

Resulta una limitante en este tratamiento la presentación del producto y la limitación del área a una de 25 cm<sup>2</sup>, siendo que muchos pacientes presentan lesiones más extensas y requerirían varios ciclos de tratamiento ya sea simultáneo o sincrónico, ocasionando así un mayor costo para el paciente.

Este estudio es un parte aguas para realizar en una población más grande, con un periodo de seguimiento mayor.

## 17. REFERENCIAS

1. Alomar A. Queratosis actínica: un proceso ancestral, nuevos conceptos y enfoques terapéuticos. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(9):809-812.
2. Rosen T, Lebwohl M. Prevalence and awareness of actinic Keratosis: Barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(1):S2-9.
3. Krutman J, Berking C, Bernebug M, et al. New strategies in the Prevention of Actinic Keratosis: A Critical Review. *Skin Pharmacol Physiol.* 2015;28:281-289.
4. Correa L A, Giraldo Sierra C, Zuleta Tobón J J, Montes Gallo C, Sanclemente Mesa G, Vasco C M, Caracterización clínica, epidemiológica e histopatológica de pacientes con diagnóstico de queratosis actínica. *Iatreia* 2012;25:20-30. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180523368003>. Fecha de consulta: 11 de febrero de 2016.
5. Sánchez-Ferra D, Alcalá-Pérez D, Peralta-Pedrero ML, et al. Guía práctica clínica para diagnóstico y tratamiento de la queratosis actínica. *Dermatol Rev Mex* 2012; 56(1):14-25.
6. Berman B, Cockerell C. Pathobiology of actinic keratosis: Ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:S10-9.
7. Huerta-Brogeras M, Borbujo J. Can dermatoscopy substitute histopathological examination in the diagnosis of actinic keratosis?. *Piel (Barc).* 2013;28(6):323–325.
8. Ceilley R, Jorizzo J. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:S28-38.
9. Rigel D, Stein L. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:S20-7.
10. García-Patos V. Actinic keratosis: model of field of cancerization. *Piel (Barc).* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.piel.2014.11.010>
11. Ceilley R, Jorizzo J. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:S28-38.
12. Costa C, Scalvenzi M, Ayala F et al. How to treat actinic keratosis? An update. *J Dermatol Case Rep.* 2015;2:29-35
13. Werner R.N, Stockfleth E, Connolly S.M et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short versión. *JEADV.* 2015;29:2069–2079
14. Rosen R, Gupta A, Tyring S. Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: Rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:486-93.

15. Garbe C, Basset-Seguín N, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of follow-up field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate 0.015% gel: a randomized, controlled 12-month study. *Br J Dermatol*. 2016 Mar;174(3):505-13.
16. Pellacani G, Peris K, Guillen C, et al. A randomized trial comparing simultaneous vs. sequential field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate on two separate areas of the head and body. *JEADV*. 2015; 29: 2192–2198.
17. Augustin M, Tu J, Knudsen K, et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis: The link between quality of life, treatment satisfaction, and clinical outcomes. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:816-21.
18. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012; 366(11):1010-1019.

# 18. ANEXOS



"2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal"

## HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D. SERVICIO DE DERMATOLOGIA

### Anexo 1. Hoja de Recolección de Datos.

Proyecto de Investigación.-

### "EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y LOS EFECTOS SECUNDARIOS DEL MEBUTATO DE INGENOL GEL AL 0.015% PARA EL TRATAMIENTO DE QUERATOSIS ACTÍNICAS MÚLTIPLE EN CARA Y PIEL CABELLUDA".

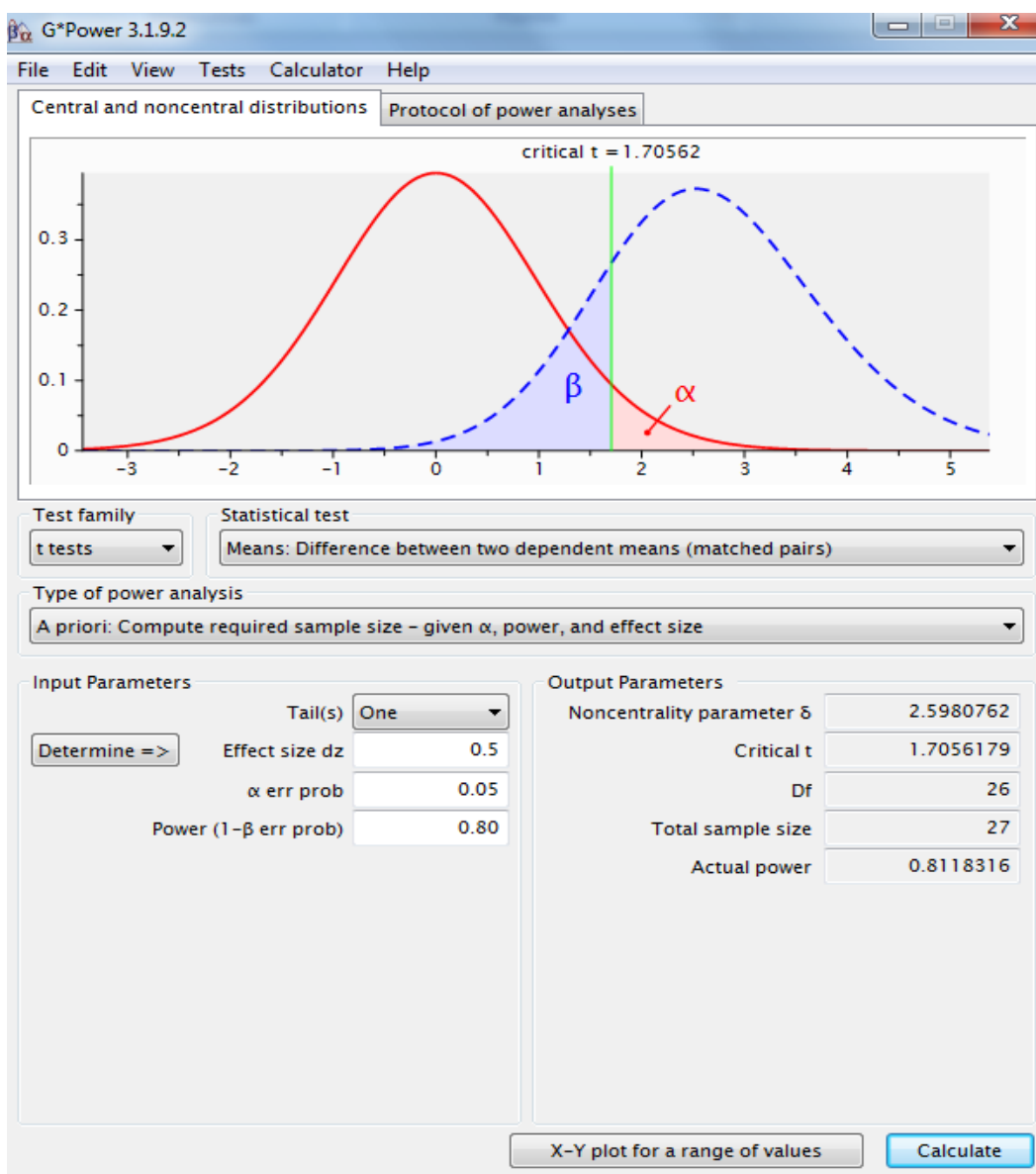
México, D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_  
 Nombre \_\_\_\_\_  
 Número de expediente \_\_\_\_\_ Número de paciente \_\_\_\_\_  
 Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_  
 Fototipo cutáneo de Fitzpatrick \_\_\_\_\_  
 Ocupación \_\_\_\_\_  
 Tratamientos previos \_\_\_\_\_  
 Topografía de las queratosis actínicas a tratar \_\_\_\_\_  
 No. de queratosis actínicas de inicio \_\_\_\_\_  
 No. De queratosis actínicas al final del tratamiento \_\_\_\_\_

	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 7	DIA 15	DIA 30	DIA 60	6 MESES	1 AÑO
FECHA:									
Nº Q.A.									
Campo de cancerización									
EFFECTOS ADVERSOS									
Dolor									
Prurito									
Sensibilidad									
Edema									
Eritema									
Eccema									
Descamación									
Erosión									
Sangrado									

“2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal”

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA

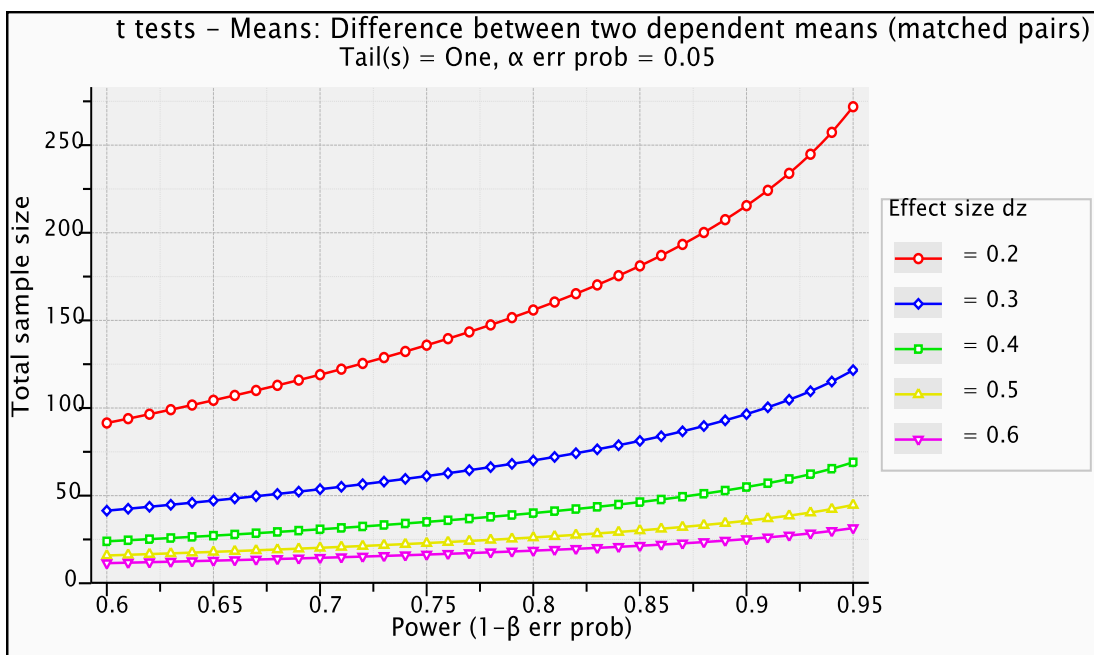
Anexo 2. Hoja de cálculo de muestra



“2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal”

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA**

**Anexo 3. Gráfica de cálculo de tamaño de muestra**





"2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia  
Penal"

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA

Anexo 4.



CI/185/16

Ciudad de México a 5 de julio de 2016

DRA. MA. IVONNE AJULLANO MENDOZA  
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA  
PRESENTE.

Notificamos a Usted, la autorización del protocolo titulado "EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPEUTICA Y LOS EFECTOS SECUNDARIOS DEL MEBUTATO DE INGENOL GEL AL 0.015% PARA EL TRATAMIENTO DE QUERATOSIS ACTINICAS MÚLTIPLE EN CARA Y PIEL CABELLUDO".

Sin más por el momento quedo de Usted

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"  
Atentamente

DR. LUIS MOLINA FERNÁNDEZ DE LARA  
Presidente del Comité de Investigación

L.M.F./mm\*







"2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia  
Penal"

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA

Anexo 5.



2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal

No. de Of. CE/394/16

Ciudad de México a 7 de julio de 2016

DRA. IVONNE ARELLANO MENDOZA  
Servicio de Dermatología  
Presente


Estimado Dr. Arellano:

Con relación a su documento enviado con fecha 24 de junio del presente, del protocolo titulado: "EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE MEBUTATO DE INGENOL GEL AL 0.015% PARA EL TRATAMIENTO DE QUERATOSIS ACTÍNICAS MÚLTIPLES EN CARA Y PIEL CARELLUDA EN PACIENTES DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA", le informo que este Comité, recomendó condicionar nuevamente el protocolo debido a lo siguiente:

En la Carta de Consentimiento Informado debe emplear lenguaje coloquial y limitarse a la explicación del procedimiento.

Sin más por el momento, quedo de usted.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"  
Atentamente

  
DRA. MA. GEORGINA ANDRADE MORALES  
Presidente del Comité de Ética en Investigación





"2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal"

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA

Anexo 6.



2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal

No. de Of: CE/2016/407

Ciudad de México a 20 de julio de 2016

DRA. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA  
Servicio de Dermatología  
Presente

Estimada Dra. Arellano:

Hacemos de su conocimiento que el Comité de Ética en Investigación aprobó su Protocolo titulado: "EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y LOS EFECTOS SECUNDARIOS DEL MEBUTATO DE INGENOL GEL AL 0.015% PARA EL TRATAMIENTO DE QUERATOSIS ACTÍNICAS MÚLTIPLE EN CARA Y PIEL CABELLUDA".

La última versión ha sido aprobada por el Comité de Ética en Investigación de este Hospital el día 19 de julio del presente, para su realización a cargo de usted en el Servicio de Dermatología.

Así mismo, el Consentimiento Informado ha sido revisado y aprobado por ser empleado en este ensayo.

Toda vez que el Protocolo original, sufra modificaciones, éstas deberán someterse a este Comité para su re-aprobación.

Agradeciéndole a usted renovar la autorización de su ensayo al año de emitido este oficio, debiendo presentar anexo a su solicitud, un resumen del desarrollo de la investigación a su cargo.

Una vez que concluya el estudio le solicitamos amablemente nos envíe un informe de los resultados obtenidos.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"

DRA. MA. GEORGINA ANDRADE MORALES  
Presidente del Comité de Ética en Investigación



DIRECCIÓN  
INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD

Área de  
Clínica y  
Epidemiología  
Caja de Calidad  
EVALUACIÓN

REGISTRADO  
EN  
SECRETARÍA DE SALUD



"2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia  
Penal"

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA

Anexo 7.



2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal


Ciudad de México, a 25 de julio de 2016

DR. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA  
Servicio de Dermatología  
Presente

Se solicita que cada vez que se incluya un paciente en el protocolo titulado:  
"EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y LOS EFECTOS SECUNDARIOS DEL  
MEBUTATO DE INGENOL GEL AL 0.015% PARA EL TRATAMIENTO DE QUEBRATOSIS ACTÍNICAS  
MÚLTIPLE EN CARA Y PIEL CARELLUDA", se informe a esta Dirección el nombre y  
número de expediente del mismo, para interrelacionarlo con la Jefatura de  
Trabajo Social y a la Unidad Contable de Proyectos.

Si más por el momento, quedo de usted.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"  
Asentamiento  
Director de Investigación

  
DR. SERGIO AGUSTIN ISLAS ANDRADE

SALIA/edg\*





"2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal"

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA

Anexo 8.



2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal

Of. No. DI/03/16/38E


Ciudad de México, a 25 de julio de 2016

DRA. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA  
Servicio de Dermatología  
Presente

Estimada Dra. Arellano:

Por este conducto hago de su conocimiento que la última versión del protocolo titulado: "EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y LOS EFECTOS SECUNDARIOS DEL MEBUTATO DE INGENOL GEL AL 0.015% PARA EL TRATAMIENTO DE QUERATOSIS ACTÍNICAS MÚLTIPLE EN CARA Y PIEL CABELLUDA" con clave de registro DI/16/109/03/103, fue presentado a los Comités de Ética en Investigación y Comité de Investigación, quienes dictaminaron su **A P R O B A C I Ó N**. Por lo tanto, puede dar inicio a su investigación.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"  
Atentamente  
Director de Investigación

  
DR. SERGIO AGUSTIN ISLAS ANDRADE

SALA/edg\*



DIRECCIÓN DE  
INVESTIGACIÓN  
Investigación y  
Evaluación

Dr. Sergio Agustín  
Islas Andrade  
Director de Investigación  
Investigación y  
Evaluación

Tel: 55 5349 4100  
Ext: 4000 (Investigación)  
Ext: 4000

"2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal"

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA**

**Anexo 9.**

**SALUD**  **HOSPITAL GENERAL de MÉXICO**  
DR. EDUARDO LICEAGA

2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal\*

Ciudad de México, a 23 de julio de 2014

**DRA. MARÍA IVONNE ARELLANO MENDOZA**  
Servicio de Dermatología  
Presente

Por este conducto me permito informarle a usted que deberá conducir su protocolo de investigación de acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas. Por ser el expediente un documento auditable, le comunico que adquiere usted la responsabilidad de incluir en el mismo, la nota de inicio del estudio y anexar copia debidamente firmada de la carta de consentimiento informado de su paciente y deberá incluir en el expediente clínico la identidad de la persona que brinda la información, así como la que recibe la información. Así mismo que adquiere el compromiso de avisar a esta Dirección de Investigación por escrito, cuando inicie su protocolo, así como el enviar los reportes parciales (al cumplir un año de aprobado) y/o final según sea el caso.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"  
Atentamente  
Director de Investigación

  
DR. SERGIO AGUSTÍN IRLAS ANDRADE

SAIA/aly\*

 **SECRETARÍA DE SALUD** **HOSPITAL GENERAL de MÉXICO**  
DR. EDUARDO LICEAGA

“2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia  
Penal”

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA**

**Anexo 10. Consentimiento informado.**

**“EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y LOS EFECTOS SECUNDARIOS  
DEL MEBUTATO DE INGENOL GEL AL 0.015% PARA EL TRATAMIENTO DE  
QUERATOSIS ACTÍNICAS MÚLTIPLE EN CARA Y PIEL CABELLUDA”.**

Investigadores:

Dra. María Ivonne Arellano Mendoza, Investigadora responsable.  
Dr. Carlos Rodrigo Escobar Villarroel, Investigador asociado.  
Dr. Antonio García, Investigador asociado.  
Dra. Amelia Peniche Castellanos, Investigadora asociada.  
Dr. Leonel Fierro Arias, Investigador asociado.  
Dra. Rosa María Ponce Olivera, Investigadora asociada.

Esta forma de consentimiento informado pudiera tener palabras que usted no entienda. Le pedimos que pregunte al médico del estudio que le explique cualquier palabra que usted no comprenda totalmente.

Como paciente con diagnóstico de queratosis actínicas (Lesiones que pueden desarrollar cáncer de piel), se le está invitando a participar en este estudio de investigación para determinar la respuesta del tratamiento con un medicamento aplicado en la piel por 3 días consecutivos, el cual usted recibirá gratuitamente.



**DERMATOLOGÍA**  
[WWW.hgm.salud.gob.mx](http://WWW.hgm.salud.gob.mx)

Dr. Balmis 148  
Colonia Doctores  
Delegación Cuauhtémoc  
Ciudad de México, 06720

**Con +52 (55) 27892000**  
**Ext 1055**

1/8

“2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia Penal”

**“EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y LOS EFECTOS SECUNDARIOS DEL MEBUTATO DE INGENOL GEL AL 0.015% PARA EL TRATAMIENTO DE QUERATOSIS ACTÍNICAS MÚLTIPLE EN CARA Y PIEL CABELLUDA”.**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA**

El estudio consistirá en observar la respuesta al tratamiento que se le dará para las queratosis actínicas que presenta, además de valorar los efectos secundarios al mismo. El estudio consta de varias etapas:

1. Fase de selección de pacientes: periodo en el que usted firma este consentimiento informado y se llena un formato en donde se encuentran sus datos personales y algunos sobre su enfermedad. El doctor del estudio le hará varias preguntas respecto a su salud, antecedentes médicos y medicamentos que pudiera estar tomando o aplicando. El doctor determinará si usted puede participar en el estudio.
2. Fase de valoración clínica y toma de fotografías: Se realizará una valoración de las zonas afectadas y se contarán las lesiones en piel que presenta (queratosis actínicas). Posteriormente se tomarán fotografías de las zonas previamente valoradas.



**DERMATOLOGÍA**  
[WWW.hgm.salud.gob.mx](http://WWW.hgm.salud.gob.mx)

Dr. Balmis 148  
Colonia Doctores  
Delegación Cuauhtémoc  
Ciudad de México, 06720

**Con +52 (55) 27892000**  
**Ext 1055**

2/8

“2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia  
Penal”

**“EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y LOS EFECTOS SECUNDARIOS  
DEL MEBUTATO DE INGENOL GEL AL 0.015% PARA EL TRATAMIENTO DE  
QUERATOSIS ACTÍNICAS MÚLTIPLE EN CARA Y PIEL CABELLUDA”.**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA**

3. Fase de tratamiento: El tratamiento consistirá en una crema cuya presentación es en un tubo en gel, la cual es de aplicación en las áreas afectadas. El tratamiento se aplicará por los 3 días en los que el paciente debe acudir para la aplicación de dicho tratamiento por el medico encargado. Será necesario valorarlo los 3 días de tratamiento así como a los 7, 15, 30 y 60 días posteriores para valorar los resultados. Posteriormente será citado a los 6 y 12 meses de concluido el tratamiento para seguimiento.

El tratamiento con este tipo de medicamento puede traer como consecuencia la presentación de diversos efectos secundarios, como enrojecimiento, resequedad, la presencia de costras, erosiones o sensibilidad en la piel que se está tratando. La intensidad de estos efectos es leve a moderada, y son de corta duración, mientras se esté utilizando, terminando estos al suspenderse dicho tratamiento. Por otra parte se han reportado casos de reacción alérgica al medicamento, como aparición de ronchas incluyendo dificultad para respirar en casos graves; así como se ha reportado



**DERMATOLOGÍA**  
[WWW.hgm.salud.gob.mx](http://WWW.hgm.salud.gob.mx)

Dr. Balmis 148  
Colonia Doctores  
Delegación Cuauhtémoc  
Ciudad de México, 06720

**Con +52 (55) 27892000**  
**Ext 1055**

3/8



“2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia  
Penal”

**“EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y LOS EFECTOS SECUNDARIOS  
DEL MEBUTATO DE INGENOL GEL AL 0.015% PARA EL TRATAMIENTO DE  
QUERATOSIS ACTÍNICAS MÚLTIPLE EN CARA Y PIEL CABELLUDA”.**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA**

daño ocular que va desde enrojecimiento o irritación de los ojos, hasta ceguera parcial, que está muy relacionado con la mala aplicación del medicamento. Por esta razón la aplicación será realizada por un médico entrenado en la aplicación del medicamento, en el hospital.

Usted será beneficiado con la eliminación de las lesiones en un periodo más corto que con tratamientos convencionales, y con presencia de menores efectos secundarios.

Existen tratamientos alternativos como ser la extirpación manual de la lesión, la aplicación de nitrógeno líquido para congelar la lesión o la aplicación de otros medicamentos, los cuales deben realizarse por largos periodos y con la presencia de mayores efectos secundarios en la piel.



**DERMATOLOGÍA**  
[WWW.hgm.salud.gob.mx](http://WWW.hgm.salud.gob.mx)

Dr. Balmis 148  
Colonia Doctores  
Delegación Cuauhtémoc  
Ciudad de México, 06720

**Con +52 (55) 27892000**  
**Ext 1055**

4/8

“2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia  
Penal”

**“EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y LOS EFECTOS SECUNDARIOS  
DEL MEBUTATO DE INGENOL GEL AL 0.015% PARA EL TRATAMIENTO DE  
QUERATOSIS ACTÍNICAS MÚLTIPLE EN CARA Y PIEL CABELLUDA”.**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA**

Si está dispuesto a participar en este estudio, usted podrá continuar con su actual tratamiento para las enfermedades que padezca. No se realizarán procedimientos invasivos (cirugías o toma de muestras de sangre) durante el estudio.

Usted y los futuros pacientes podrían ser beneficiados de cualquier investigación médica. Tales beneficios incluyen la posibilidad de que este estudio pudiera ayudar a incrementar el conocimiento de los efectos de su enfermedad y del tratamiento al que tiene que ser sujeto.

La visita a la clínica y la revisión por los médicos del estudio se harán sin costo para usted, siempre y cuando sean relacionados con el estudio.

Los archivos del estudio que lo identifican se mantendrán confidenciales como lo requieren las leyes. Excepto cuando lo requieran las leyes, no se le identificará por su nombre, domicilio, número de teléfono o cualquier otro identificador personal directo en los registros del estudio divulgados fuera del centro del estudio. Las fotografías no incluirán tatuajes u otro tipo de marcas que puedan servir como identificación y serán utilizadas para publicaciones y/o con propósitos de presentación en la comunidad médica.



**DERMATOLOGÍA**  
[WWW.hgm.salud.gob.mx](http://WWW.hgm.salud.gob.mx)

Dr. Balmis 148  
Colonia Doctores  
Delegación Cuauhtémoc  
Ciudad de México, 06720

**Con +52 (55) 27892000**  
**Ext 1055**

5/8

“2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia  
Penal”

**“EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y LOS EFECTOS SECUNDARIOS  
DEL MEBUTATO DE INGENOL GEL AL 0.015% PARA EL TRATAMIENTO DE  
QUERATOSIS ACTÍNICAS MÚLTIPLE EN CARA Y PIEL CABELLUDA”.**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA**

Usted tiene derecho de realizar cualquier pregunta, en cualquier momento, respecto al estudio. Si en algún momento tiene cualquier pregunta relacionada con esta investigación o experimenta una lesión relacionada con la misma, por favor contacte de inmediato a Dr. Carlos Rodrigo Escobar Villarroel celular 5549444041 (24hrs.), o Dra. Ivonne Arellano Mendoza al conmutador 2780-2000 ext. 1055 (lunes a viernes de 8 a 16hrs). Si tiene cualquier pregunta respecto a sus derechos como paciente de investigación, se puede comunicar con la Dra. Estela García Elvira, Presidente de la Comisión de Ética del Hospital General de México, en la calle Dr. Balmis 148, Col. Doctores, México, D.F. al teléfono 27892000 ext. 1330

No firme esta forma a menos que haya tenido la oportunidad de preguntar y haya recibido respuestas adecuadas a todas sus dudas.

Usted puede decidir no participar en el estudio, o si decide participar en el mismo, se puede retirar en cualquier momento.



**DERMATOLOGÍA**  
[WWW.hgm.salud.gob.mx](http://WWW.hgm.salud.gob.mx)

Dr. Balmis 148  
Colonia Doctores  
Delegación Cuauhtémoc  
Ciudad de México, 06720

**Con +52 (55) 27892000**  
**Ext 1055**

"2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia  
Penal"

**"EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y LOS EFECTOS SECUNDARIOS  
DEL MEBUTATO DE INGENOL GEL AL 0.015% PARA EL TRATAMIENTO DE  
QUERATOSIS ACTÍNICAS MÚLTIPLE EN CARA Y PIEL CABELLUDA".**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA**

Su decisión de no participar o de retirarse del estudio, no significará ninguna represalia o pérdida de beneficios a los cuales tenga usted derecho, y no evitará su acceso a la atención médica. Si decide retirarse, por favor notifique al Dr. Carlos Rodrigo Escobar Villarroel por escrito y hágale saber que se está retirando del estudio.

El domicilio es el siguiente: Servicio de Dermatología, Hospital General de México, Dr. Balmis 148, col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, México D.F., C.P. 06720.

Ni los investigadores ni el hospital proporcionarán compensación o pago alguno por participar en el estudio, ya que su participación es voluntaria.

Ni los investigadores ni el hospital pagarán por ningún gasto médico no relacionado con el estudio o que de alguna manera sean atribuibles a la causa natural de una enfermedad subyacente. Tanto los investigadores como el hospital son y serán

responsables por usted en relación a su participación en el estudio, con la excepción de aquello mencionado expresamente en este consentimiento informado, y cumplirá con sus obligaciones y responsabilidades bajo las leyes aplicables

**Nombre del paciente o Representante legal** \_\_\_\_\_

**Fecha** \_\_\_\_\_ **Firma** \_\_\_\_\_



**DERMATOLOGÍA**  
[WWW.hgm.salud.gob.mx](http://WWW.hgm.salud.gob.mx)

Dr. Balmis 148  
Colonia Doctores  
Delegación Cuauhtémoc  
Ciudad de México, 06720

**Con +52 (55) 27892000**  
**Ext 1055**

7/8

“2016, Año del Nuevo Sistema de Justicia  
Penal”

**“EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y LOS EFECTOS SECUNDARIOS  
DEL MEBUTATO DE INGENOL GEL AL 0.015% PARA EL TRATAMIENTO DE  
QUERATOSIS ACTÍNICAS MÚLTIPLE EN CARA Y PIEL wsedCABELLUDA”.**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.  
SERVICIO DE DERMATOLOGIA**

**Testigo 1**(Nombre) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Relación con el paciente \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

**Testigo 2** (Nombre) \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Relación con el paciente \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

Si el paciente o los familiares creen que existe algún problema relacionado con este estudio, por favor contacte (n) de inmediato al Dr. Carlos Rodrigo Escobar Villarroel al celular 5549444041, o a la Dra. Ivonne Arellano Mendoza, Dra. Amelia Peniche Castellanos, Dra. Rosa María Ponce Olivera (lunes a viernes de 8 a 16hrs).

En caso de requerir atención médica, acudir al Servicio de Dermatología del Hospital General de México de lunes a viernes de 8 a 16hrs o al Servicio de Urgencias del Hospital General de México disponible la 24 horas del día.

**Nombre y Firma del Investigador que aplica el consentimiento:**



**DERMATOLOGÍA**  
[WWW.hgm.salud.gob.mx](http://WWW.hgm.salud.gob.mx)

Dr. Balmis 148  
Colonia Doctores  
Delegación Cuauhtémoc  
Ciudad de México, 06720

**Con +52 (55) 27892000**  
**Ext 1055**

8/8