

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
GRADO DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

**COMBINACIÓN DE 5-FLUOROURACILO Y CALCIPOTRIOL PARA EL
TRATAMIENTO DE QUERATOSIS ACTÍNICAS EN PACIENTES CON
INMUNOCOMPROMISO POSTERIOR A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO.**

PRESENTA

DRA. GRECIA FIGUEROA RAMOS

TUTOR

DRA. JUDITH DOMÍNGUEZ CHERIT

ASESOR

DRA. MICHELLE GATICA TORRES



CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE 2023



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.

DR. JOSÉ ALBERTO ÁVILA FUNES

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. JUDITH DOMÍNGUEZ CHERIT

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE DERMATOLOGÍA INCMNSZ

TUTOR DE TESIS

DRA. KARLA MICHELLE GATICA TORRES

DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA INCMNSZ

ASESOR DE TESIS

DR. DANIEL MONTANTE MONTES DE OCA

ASESOR DE TESIS

DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA

DR. ANTONIO OLIVAS MARTÍNEZ

ASESOR DE TESIS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

**COMBINACIÓN DE 5-FLUOROURACILO Y CALCIPOTRIOL PARA EL
TRATAMIENTO DE QUERATOSIS ACTÍNICAS EN PACIENTES CON
INMUNOCOMPROMISO POSTERIOR A TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO.**

ÍNDICE

RESÚMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	6
OBJETIVOS	13
JUSTIFICACIÓN	14
METODOLOGÍA	15
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIÓN	27
REFERENCIAS	28

Resumen

Los pacientes sometidos a trasplantes de órgano sólido tienen un riesgo aumentado de presentar lesiones cutáneas premalignas (queratosis actínicas) y malignas secundarias a inmunosupresión y a la radiación ultravioleta acumulada a través de los años; el principal objetivo al tratar estas lesiones, es el de reducir el riesgo de desarrollo de carcinoma epidermoide. Actualmente existen publicaciones acerca de la efectividad de la combinación de 5-fluorouracilo con calcipotriol para el tratamiento de queratosis actínicas. Sin embargo, el único ensayo clínico realizado hasta el momento excluye a los pacientes con inmunosupresión. Durante este estudio se observó que dicha combinación reduce el tiempo del esquema convencional de 4 semanas con 5-fluorouracilo al 5% en monoterapia a 4 días con terapia combinada y que además, logra reducir la morbilidad asociada a esta quimioterapia tópica.

Debido a que en nuestro instituto gran parte de los pacientes con cáncer de queratinocitos tienen el factor de riesgo de inmunocompromiso posterior a trasplante, decidimos realizar un estudio piloto el cual consistió en un ensayo clínico aleatorizado cegado para los médicos evaluadores, clínico y dermatopatólogo, en el cual se incluyeron únicamente pacientes con inmunocompromiso posterior a un trasplante de órgano sólido. La intervención consistió en la aplicación de 5-fluorouracilo al 5% en crema más calcipotriol al 0.005% en ungüento, en un área de 25 cm² de las extremidades superiores, mitad de la cara o piel cabelluda, y en el

lado contralateral se aplicó 5-fluorouracilo al 5% en crema más vaselina. El paciente fue su propio control, con lo que se redujeron sesgos. Se evaluó la respuesta clínica, adherencia terapéutica y efectos adversos presentados.

Introducción

Los pacientes con inmunosupresión representan un grupo de alto riesgo para el desarrollo de cáncer de piel en comparación con la población general. De particular interés, resultan aquellos con inmunocompromiso posterior a un trasplante de órgano sólido (PTOS). Se estima que el 50% de los pacientes PTOS desarrollan cáncer de piel, principalmente carcinoma basocelular (CBC) y carcinoma epidermoide celular (CEC)¹.

Las queratosis actínicas (QA) son lesiones precursoras de CEC cuyo tratamiento resulta ser una medida de prevención para el desarrollo futuro de este carcinoma. Se estima que entre el 0.075–0.53% de QA progresan a CEC cada año y esto se acelera en pacientes con inmunocompromiso².

A pesar de que se han estudiado varias opciones para el tratamiento de QA, hasta el momento lo que se ha observado es que los pacientes con inmunocompromiso presentan una menor tasa de respuesta en comparación con aquellos inmunocompetentes³. La terapia fotodinámica es una de las opciones más estudiadas en este grupo de riesgo. Togsverd *et al.*, observaron una respuesta completa de QA del 78% con terapia fotodinámica vs 61% con imiquimod en pacientes con inmunocompromiso posterior a trasplante de órgano sólido⁴; y

aunque parece ser la opción ideal, no resulta ser un opción accesible en nuestro país.

Decidimos realizar un ensayo clínico para valorar si la combinación de 5-fluorouracilo al 5% en crema más calcipotriol al 0.005% en unguento resulta ser efectiva, disminuir la morbilidad y aumentar el apego terapéutico en pacientes con inmunocompromiso.

Antecedentes

El CBC y el CEC son los dos subtipos más comunes de cáncer de piel de queratinocitos. Los pacientes con antecedente de trasplante de órgano sólido, que se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor crónico, tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer de piel, especialmente cáncer de queratinocitos^{5,6}.

Se estima que las tasas de incidencia de cáncer de piel aumentan de 40 a 250 veces para el CEC, de 5 a 10 veces para el CBC y de 2 a 3 veces para el melanoma⁷⁻¹⁰. En estos pacientes el CEC se comporta de manera más agresiva y aumenta el riesgo de enfermedad metastásica¹¹⁻¹³.

Moloney *et al.*, demostraron que existe un aumento bifásico en la incidencia de cáncer de piel posterior a un trasplante renal, y que esto era determinado por la edad al momento del trasplante. Se observó un aumento en el riesgo en mayores de 50 años desde el segundo año posterior al trasplante, mientras que en menores de 50 años ocurrió más tarde pero de manera mucho más significativa, alcanzando

200 veces mayor riesgo comparado contra una población no trasplantada de la misma edad a los 6 años después del trasplante. Por otra parte, el riesgo de CEC invasivo aumentó 82 veces en comparación con la población no trasplantada¹⁴.

La queratosis actínica (QA) es una proliferación de queratinocitos atípicos limitada a las capas basales de la epidermis, que surgen como resultado de la exposición crónica a radiación ultravioleta (RUV). Más del 75% de las QA surgen en áreas crónicamente expuestas al sol y estas representan la manifestación más temprana del CEC, ya que no han adquirido las aberraciones cromosómicas y características de crecimiento invasivo que están asociadas a este cancer cutáneo.¹⁵⁻¹⁷. Se estima que las QA representan el 14% de la consulta dermatológica, con una prevalencia de hasta el 60% en pacientes blancos mayores de 60 años, principalmente en europeos. La tasa estimada de progresión a CEC invasor oscila entre 0.1 y 10% por año y aumenta con el número de lesiones¹⁸.

Los factores de riesgo para su desarrollo incluyen: edad mayor de 60 años, sexo masculino, fototipos claros, exposición solar crónica, trastornos genéticos como xeroderma pigmentoso, síndrome de Bloom y síndrome de Rothmund-Thomson, infección por el virus del papiloma humano, en particular los betapapilomavirus, radioterapia e inmunosupresión^{18,19}.

La exposición a radiación ultravioleta crónica es el factor de riesgo más importante; actúa como carcinógeno, activando vías de señalización molecular, modificando la regulación de los niveles de citocinas además de poseer efectos inmunosupresores y alterar la diferenciación celular y la apoptosis¹⁹. La radiación ultravioleta induce

mutaciones en los queratinocitos, resultando en una mayor supervivencia y proliferación de células atípicas. Se ha encontrado la mutación en el gen supresor tumoral p53 hasta en el 30-50% de los pacientes con QA²⁰.

En una cohorte danesa de pacientes post trasplantados de órgano sólido, Wenade *et al.* describen que entre menor es el fototipo de los pacientes, mayor es el riesgo de desarrollar QA, además el tiempo posterior al trasplante es directamente proporcional al riesgo de desarrollar QA, siendo el grupo de mayor riesgo el que tiene más de 15 años de haber sido trasplantado²¹. Esto se debe a una reducción en la vigilancia inmunológica que conduce a una mayor supervivencia y proliferación de células anormales, efectos cancerígenos directos de algunos agentes inmunosupresores y a la reactivación de virus oncogénicos²².

Después del trasplante de órgano, los inmunosupresores se utilizan para prevenir el rechazo del injerto. Hasta ahora, se ha asumido que la inmunosupresión es el principal factor que conduce al desarrollo de cáncer de piel, sin embargo, el mecanismo de carcinogénesis en receptores de trasplantes de órganos no se comprende del todo²³.

Ming *et al.* demostraron que el tacrolimus y el micofenolato de mofetilo (MMF) afectan la reparación del daño del ADN inducido por la RUV y la apoptosis en queratinocitos epidérmicos humanos, lo que sugiere un mecanismo independiente de la inmunosupresión en la acción promotora de neoplasias de estos fármacos²³.

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A y tacrolimus) son inmunosupresores eficaces utilizados en el tratamiento y profilaxis del rechazo del injerto después del trasplante. Actualmente está bien documentado que estos contribuyen a una mayor incidencia de cáncer de piel secundarios en esta población²⁴.

Kushcal *et al.* observaron que el uso de inhibidores de la calcineurina como parte de la terapia inmunosupresora en pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido aumenta 200 veces el riesgo de cáncer de piel en comparación con la población normal. Además, describen que el riesgo de cáncer de piel con el uso de azatioprina e inhibidores de mTOR fue notablemente menor en comparación con los inhibidores de calcineurina²⁵. Marcen *et al.*, compararon el riesgo de desarrollo de cáncer de queratinocitos en pacientes post trasplantados con los diferentes inmunosupresores utilizados y observaron que el riesgo acumulado para los pacientes tratados con azatioprina fue del 4% a los 5 años, 12% a los 10 años y del 20% a los 15 años comparados con el 8%, 19% y 35%, respectivamente con el uso de ciclosporina. ($P < 0.05$), lo que demuestra el mayor riesgo de desarrollo de cáncer de piel que existe con el uso de ciclosporina. Por otra parte, este riesgo aumenta cuando los pacientes se encuentran bajo tratamiento inmunosupresor combinado con ciclosporina y azatioprina²⁶.

El uso de inhibidores de mTOR parece una buena opción para disminuir el riesgo de desarrollo de cáncer de queratinocitos en pacientes post trasplantados²⁷.

Clínicamente, las QA se desarrollan en piel fotoexpuesta en forma de placas eritemato-escamosas asintomáticas, las cuales en ocasiones pueden ser más palpables que visibles. La presencia de algunas características adicionales como son la induración, inflamación, un diámetro superior a 1 cm, crecimiento rápido, sangrado, eritema, dolor y ulceración se asocian con un mayor riesgo de progresión a CEC y enfermedad invasiva²⁸.

Por otra parte, la localización de las QA en labios y orejas se han asociado con un riesgo elevado de progresión de la enfermedad. Rowe *et al.* encontraron tasas más altas de recurrencia y metástasis de CEC en orejas (18.7% y 11%) y labios (10.5% y 13.7%) en comparación con otras áreas expuestas al sol (7.9% y 5.2%)²⁹.

Comprender el concepto de campo de cancerización (CC) toma importancia al momento de considerar las distintas opciones de tratamiento para pacientes con fotodaño y queratosis actínicas. Este se define como la presencia de células que han adquirido distintas mutaciones asociadas a la exposición a la RUV, principalmente en el gen supresor tumoral p53, y por lo tanto poseen la capacidad de progresión a una neoplasia futura y que clínicamente puede no tener lesión aparente o están en la piel adyacente al carcinoma o a la queratosis actínica. Willenbrink *et al.*, definen CC como la presencia de atipia clínica multifocal caracterizada por QA o CEC in situ con o sin enfermedad invasiva, que se presentan en un campo expuesto a RUV crónica, y además mencionan que el reconocimiento de este concepto permite un adecuado tratamiento y prevención del desarrollo de QA y progresión a CEC invasor³⁰.

Se han aprobado varios tratamientos de CC, entre los que se encuentra: 5-fluorouracilo (5-FU), diclofenaco, ingenol mebutato e imiquimod, sin embargo, debido a los efectos adversos que estos tratamientos conllevan, existe frecuentemente mal apego y abandono del tratamiento³¹.

El 5-FU es un análogo de la pirimidina aprobado por la *Food and Drug Administration (FDA)* para el tratamiento de QA y CBC. Es considerado el estándar de oro en el tratamiento de queratosis actínicas, sin embargo, la evidencia no es contundente en pacientes con inmunocompromiso³². Pomerantz *et al.* demostraron que un ciclo de 2 a 4 semanas de terapia con 5-FU dos veces al día, redujo el número de QA durante 2 años en sitios tratados³³. Los efectos secundarios incluyen ardor, dolor, eritema, fotosensibilidad, prurito, formación de vesículas, costras, erosiones e incluso ulceraciones. Estos efectos son esperados, sin embargo, son causa de mal apego terapéutico y abandono del mismo³⁴.

Los análogos de la vitamina D3 se unen específicamente a los receptores de vitamina D expresados en queratinocitos, melanocitos y diversas células inflamatorias. Se ha demostrado que estos regulan la proliferación y diferenciación de los queratinocitos. El calcipotriol tópico, se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de psoriasis y además se describe su uso en el tratamiento de otras enfermedades inflamatorias, como morfea, vitíligo e ictiosis³⁵.

La linfopoyetina estromal tímica (TSLP) es una citosina similar a la interleucina 7 (IL-7) caracterizada por su capacidad para promover la activación de los linfocitos B y células dendríticas (CD). La TSLP ha surgido como un potente inductor de la

inmunidad antitumoral en la piel con alteraciones en la función de barrera. Se ha observado que esta citosina bloquea el desarrollo de carcinoma epidermoide mediante el reclutamiento de linfocitos T, lo que genera una respuesta inmune antitumoral más sólida³⁶.

Estudios posteriores han demostrado que la TSLP promueve una respuesta celular mediada por linfocitos T auxiliares tipo 2 (Th2) asociadas con la inmunidad a algunos parásitos helmintos y a la patogénesis de muchas enfermedades inflamatorias, incluida la dermatitis atópica y el asma³⁷. E. Sato *et al.* demostraron que el uso tópico de calcipotriol inducía una mayor expresión de TSLP en la piel³⁸.

Cunningham *et al.* realizaron el primer ensayo clínico utilizando la combinación de 5-fluorouracilo al 5% más calcipotriol al 0.005% para el tratamiento de queratosis actínicas y campo de cancerización, en cara. Demostrando que con un ciclo de 4 días, dos veces al día, se lograba una respuesta clínica e histológica de las QA, lo que permitía la reducción del esquema de 4 semanas de terapia convencional con 5-FU en monoterapia a 4 días con dicha combinación. Adicionalmente, probaron que esto se debía a que el calcipotriol aumenta la expresión de TSLP. Sin embargo, en este estudio se excluyeron a los pacientes con inmunocompromiso. En cuanto a efectos adversos, se observó que un porcentaje similar de participantes en ambos grupos presentaron descamación y prurito en la piel tratada durante el período de tratamiento de 4 días. No se observaron costras ni heridas, que son efectos frecuentes observados en esquemas de 2 a 4 semanas de tratamiento con 5-FU y que lleva al paciente a tener mal apego o a suspender el tratamiento. No se reportó

dolor, cicatrización, formación de vesículas, pústulas, cambios pigmentarios o infecciones, y ninguno de los participantes reportó efectos secundarios sistémicos³⁹, confirmando así el mejor perfil de seguridad en el esquema acortado de tratamiento y mejor apego.

Posteriormente, Rosenberg *et al.* realizaron un estudio prospectivo de la cohorte de pacientes que habían recibido el tratamiento combinado con 5-FU y calcipotriol por 4 días³⁴, en el cual se observó que este induce la formación de linfocitos T de memoria residentes en las áreas tratadas, lo que se tradujo a un mayor periodo libre de desarrollo de carcinoma epidermoide durante aproximadamente 3 años, en comparación a los 2 años descritos en la literatura con el uso de 5-FU en monoterapia⁴⁰.

Hasta el momento, la única medida que ha demostrado prevenir el desarrollo de QA es el uso regular de fotoprotector (FPS). Se ha observado que además de disminuir el número de QA, puede reducir el desarrollo de cáncer de piel de queratinocitos⁴¹. van der Pols *et al.*, demostraron que con el uso regular de FPS en 8 años de seguimiento, las tasas de CEC se redujeron significativamente en casi un 40% durante todo el período de seguimiento (razón de tasas, 0.62; IC del 95 %, 0.38-0.99)⁴². Ulrich C *et al.*, realizaron un ensayo clínico en pacientes post trasplantados de órgano sólido, durante el cual se buscó si el uso regular de FPS 50+ durante 24 meses de seguimiento podría prevenir el desarrollo de QA, CBC y CEC. En este estudio, a pesar de que solo se aplicó el FPS una vez al día y lo estandarizado es

re aplicarlo cada 2-3 horas, se observó una disminución en el número de QA y además, no se observó desarrollo de CEC durante el seguimiento⁴³.

Objetivos

Objetivo primario:

- Comparar la respuesta clínica de las queratosis actínicas en pacientes inmunocomprometidos posterior a trasplante de órgano sólido, con el uso de una terapia combinada de 5-fluorouracilo al 5% en crema más calcipotriol al 0.005% en ungüento o 5-fluorouracilo al 5% en crema más vaselina dos veces al día durante 8 días.

Objetivos secundarios:

- Comparar los efectos adversos presentados durante el tratamiento en pacientes inmunocomprometidos entre el brazo experimental y el brazo control.
- Comparar la adherencia terapéutica entre el área asignada para recibir la combinación de 5-fluorouracilo al 5% en crema más calcipotriol al 0.005% en ungüento y el área asignada para recibir 5-fluorouracilo al 5% en crema más vaselina dos veces al día durante 8 días.

Justificación

El cáncer de piel continúa representando un importante problema de salud pública al ser la neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial. La Organización Mundial

de la Salud estima que la incidencia de cáncer de piel se triplicó en las últimas dos décadas. En México, es probable que exista un subregistro de personas con cáncer de piel, lo que podría significar que las cifras oficiales a nivel nacional no reflejen lo que realmente está sucediendo en nuestro país. Dentro de la población mayormente afectada, los pacientes inmunocomprometidos, y particularmente aquellos sometidos a un trasplante de órgano sólido como lo son el de hígado y el de riñón, tienen hasta 250 veces más riesgo de desarrollar cáncer de piel que el resto de la población. Por otra parte, los esquemas convencionales para el tratamiento de QA suelen asociarse a múltiples efectos adversos lo cual ocasiona poca adherencia al tratamiento y falla terapéutica.

Actualmente no contamos con esquemas ideales para el tratamiento de lesiones precancerosas en pacientes inmunocomprometidos, e incluso no existe evidencia que avale la efectividad del tratamiento en monoterapia con 5-FU al 5% en esta población, a pesar de ser el uno de los fármacos de primera elección para el manejo de QA.

Considerando que las queratosis actínicas constituyen una de las causas más frecuentes de consulta dermatológica, y que además los pacientes inmunocomprometidos representan un grupo de alto riesgo para el desarrollo de CEC, el implemento de un esquema más corto, el cual disminuya los efectos adversos asociados a la terapia de campo de cancerización, mejorará el apego al tratamiento y con ello ayudaremos a prevenir la formación futura de CEC.

Metodología

Diseño del estudio

Se realizó un estudio piloto el cual consistió en un ensayo clínico controlado, cegado en pacientes con inmunocompromiso posterior a trasplante de órgano sólido en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, en el cual se comparó la combinación de 5-fluorouracilo al 5% en crema más calcipotriol al 0.005% en ungüento vs. 5-fluorouracilo al 5% en crema más vaselina, ambas aplicadas dos veces al día durante 8 días en un área de 25 cm² en las zonas anatómicas elegidas, para el tratamiento de queratosis actínicas.

Cada paciente fue su mismo control, con lo que se disminuyó riesgo de sesgo.

Tamaño de la muestra

No existen estudios al respecto en esta población de individuos bajo inmunosupresión por trasplante de órgano sólido, sin embargo, se realizó un cálculo de tamaño de muestra para comparar el número de lesiones pre tratamiento y de aclaramiento o desaparición de lesiones después del mismo utilizando 5-fluorouracilo al 5% combinado con calcipotriol al 0.005% durante 8 días dos veces al día , estimando una respuesta clínica favorable del 30% en comparación con el uso de 5-fluorouracilo al 5% dos veces al día más vaseline.

Prueba de comparación de proporciones para dos colas con un nivel de confianza o seguridad (1- α) de 95% y un poder estadístico de 80%

P1 (proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual):

90%

P2 (proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica) 60%

Tamaño muestral (n): 25 pacientes

Tamaño muestral ajustado a pérdidas

Proporción esperada de pérdidas (R): 15%

Muestra ajustada a las pérdidas: 29 pacientes

Criterios de inclusión

- Pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
- Mayores de 18 años de edad
- Inmunocompromiso posterior a un trasplante de órgano sólido de al menos 5 años de evolución.
- Presencia de al menos 4 queratosis actínicas en extremidades superiores, cara o piel cabelluda

Criterios de exclusión

- Presencia de cáncer de piel de queratinocitos en zona a tratar
- Infección en la piel y tejidos blandos.

Asignación de brazo y área de tratamiento

Los pacientes fueron asignados de forma alterna y sistemática mediante la asignación de un número (1 o 2), de acuerdo al orden en el que se iban reclutando.

Todos los pacientes asignados con el número 1 recibieron la terapia combinada de 5-fluorouracilo al 5% en crema más calcipotriol al 0.005% en ungüento en la extremidad superior derecha o en la mitad derecha de la cara o piel cabelluda.

Todos los pacientes asignados con el número 2 recibieron la terapia combinada de 5-fluorouracilo al 5% en crema más calcipotriol al 0.005% en ungüento en la extremidad superior izquierda o en la mitad izquierda de la cara o piel cabelluda.

Se seleccionó un área de 25 cm² en la cual se encontrara el mayor número de queratosis actínicas en cada brazo de tratamiento.

Intervención

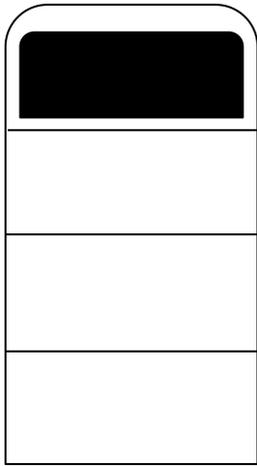
Posterior a la asignación sistemática, se entregó una unidad de 5-fluorouracilo al 5% en crema (tubo con 20 g), una unidad de calcipotriol al 0.005% en ungüento (tubo con 30g), un tarro de vaselina y una plantilla de 5x5 cm² a cada paciente, la cual correspondía al área estandarizada en donde se aplicaría el tratamiento.

Se le indicó a cada paciente que debían aplicar un cuarto de unidad digital* de cada tratamiento, mezclarlo y aplicarlo en la extremidad asignada cada 12 horas por 8 días.

*Unidad digital: Es la cantidad de ungüento obtenida al presionar un tubo con un orificio de 5mm de diámetro, aplicado desde la articulación interfalángica dista a la punta del dedo índice en su lado palmar, la cual equivale a 0.5gr y abraza aproximadamente un promedio de 247 cm².



Representación de unidad digital



Representación de $\frac{1}{4}$ de unidad digital

Se les proporcionó a cada uno, un formato en el cual debían registrar con una “X” cada una de las aplicaciones durante los 8 días de tratamiento.



Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Cuestionario efectos adversos asociados al tratamiento con 5-fluorouracilo al 5% más calcipotriol al 0.005% vs 5-fluorouracilo al 5% más vaselina

Nombre: _____ Fecha: _____

Edad: _____

Sexo: _____

Tipo de trasplante: _____

Tiempo en que se realizó el trasplante: _____

Marque con una cruz si presenta alguno de los siguientes durante su tratamiento:

Brazo con tratamiento combinado de 5-fluorouracilo más calcipotriol

Efectos adversos	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
Piel roja								
Hinchazón								
Úlceras								
Costras								
Dolor								
Ardor								
Comezón								

Brazo con tratamiento combinado de 5-fluorouracilo más vaselina

Efectos adversos	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
Piel roja								
Hinchazón								
Úlceras								
Costras								
Dolor								
Ardor								
Comezón								

Firma del paciente _____

Se proporcionó a cada uno, un formato en el cual debían registrar con una “X” los efectos adversos presentados durante cada día de tratamiento.



Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Tabla de registro de dosis administradas

Nombre:

Fecha de inicio de tratamiento:

Instrucciones:

Especifique cual brazo recibe el tratamiento de 5-Fluorouracilo más Calcipotriol y cual recibe 5-Fluorouracilo más vaseline.

Brazo derecho:

Brazo izquierdo:

Días	Brazo derecho	Brazo izquierdo
Día 1		
Primera aplicación		
Segunda aplicación		
Día 2		
Primera aplicación		
Segunda aplicación		
Día 3		
Primera aplicación		
Segunda aplicación		
Día 4		
Primera aplicación		
Segunda aplicación		

Días	Brazo derecho	Brazo izquierdo
Día 5		
Primera aplicación		
Segunda aplicación		
Día 6		
Primera aplicación		
Segunda aplicación		
Día 7		
Primera aplicación		
Segunda aplicación		
Día 8		
Primera aplicación		
Segunda aplicación		

Seguimiento

Cada paciente fue evaluado en una cita inicial para valorar si cumplían con los criterios de inclusión. Una vez incluidos, se les asignó el brazo y área de tratamiento, se les entregó el tratamiento y las indicaciones para su aplicación y para el llenado correcto del registro de adherencia y de efectos adversos presentados. Cada paciente recibió una llamada telefónica el día 4 del tratamiento para valorar cualquier eventualidad. Cada paciente fue valorado de manera presencial al concluir el tratamiento (día 9) y un mes después de finalizado el tratamiento.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables y las medidas de resumen serán las siguientes: 1) variables continuas: mediana, mínimo y máximo y 2) variables categóricas: números absolutos y porcentajes.

Para el análisis bivariado se realizó una T de student pareada para valorar si había una diferencia estadísticamente significativa entre el número de lesiones al inicio del tratamiento, al final del tratamiento y al mes de seguimiento entre el grupo control y el grupo tratamiento.

En análisis estadístico se realizó con el software R studio.

Financiamiento

- Este ensayo clínico no generó costos a los pacientes.
- El calcipotriol fue donado por la farmacéutica Leo pharma.
- El 5-fluorouracilo al 5% y la vaselina fueron financiadas con el fondo del departamento de Dermatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Consideraciones éticas

- El estudio fue aprobado por el comité de ética y el comité de ética en investigación con el número DER-4103-22-23-1.
- Recibimos el consentimiento informado de cada uno de los participantes del estudio.

Resultados

Se valoraron un total de 1626 pacientes con antecedente de inmunocompromiso posterior a trasplante de órgano sólido, reclutados de la base de datos de todos los pacientes postrasplantados en el INCMNSZ y pacientes que acudían a la consulta externa de Dermatología, de los cuales se excluyeron 1608 (Figura 1). Del total de pacientes evaluados, 17 cumplieron con los criterios de inclusión y fueron asignados para recibir 5-fluorouracilo al 5% en crema más calcipotriol al 0.005% en ungüento en una de las extremidades superiores, la mitad de la cara o de la piel cabelluda vs 5-fluorouracilo al 5% en el lado contralateral, en un área de 25 cm², dos veces al día durante 8 días. Del total de pacientes incluidos, uno no acudió a ningún seguimiento, sin embargo, fue incluido para el análisis estadístico por intención a tratar.

De los 17 pacientes incluidos, 10 fueron hombres (58.82%) y 7 mujeres (41.17%), con una edad media de 65 años. La mayoría tenía el antecedente de trasplante renal (15 vs 2 hepático). La media de años postrasplantados fue de 29 años. Todos los pacientes se encontraban recibiendo tratamiento inmunosupresor al momento del estudio. Las características demográficas y basales de los pacientes se describen a detalle en la tabla 1.

El número de queratosis actínicas en el área a tratar fue similar en ambos lados. (2.4 lado control vs 2 lado tratamiento) (Figura 2). El promedio de lesiones al inicio en el grupo control vs tratamiento fue de 1.9 y 2.6 respectivamente. El promedio de lesiones al final de tratamiento en el grupo control vs tratamiento fue de 3 y 3.5 respectivamente. El promedio de lesiones al mes de seguimiento en el grupo control

vs tratamiento fue de 1.2 y 1.5 respectivamente (Figura 3). Entre el día 9 (final del tratamiento) y al mes de seguimiento, hubo una disminución promedio de 2.1 lesiones en el grupo de tratamiento y de 1.7 lesiones en el grupo control ($p= 0.52$) (Figura 4). La mediana de disminución de lesiones fue de 1 lesión en el grupo control y de 2 lesiones en el grupo tratamiento (Figura 5).

Al valorar la adherencia terapéutica con los cuestionarios proporcionados a cada paciente, esta fue del 100%.

No se observaron mayores efectos adversos en el grupo de terapia combinada en comparación con la monoterapia.

Durante la valoración de los pacientes pudimos encontrar un total de 34 neoplasias malignas (tabla 2), la mayoría (23/34) fueron carcinomas epidermoides in situ.

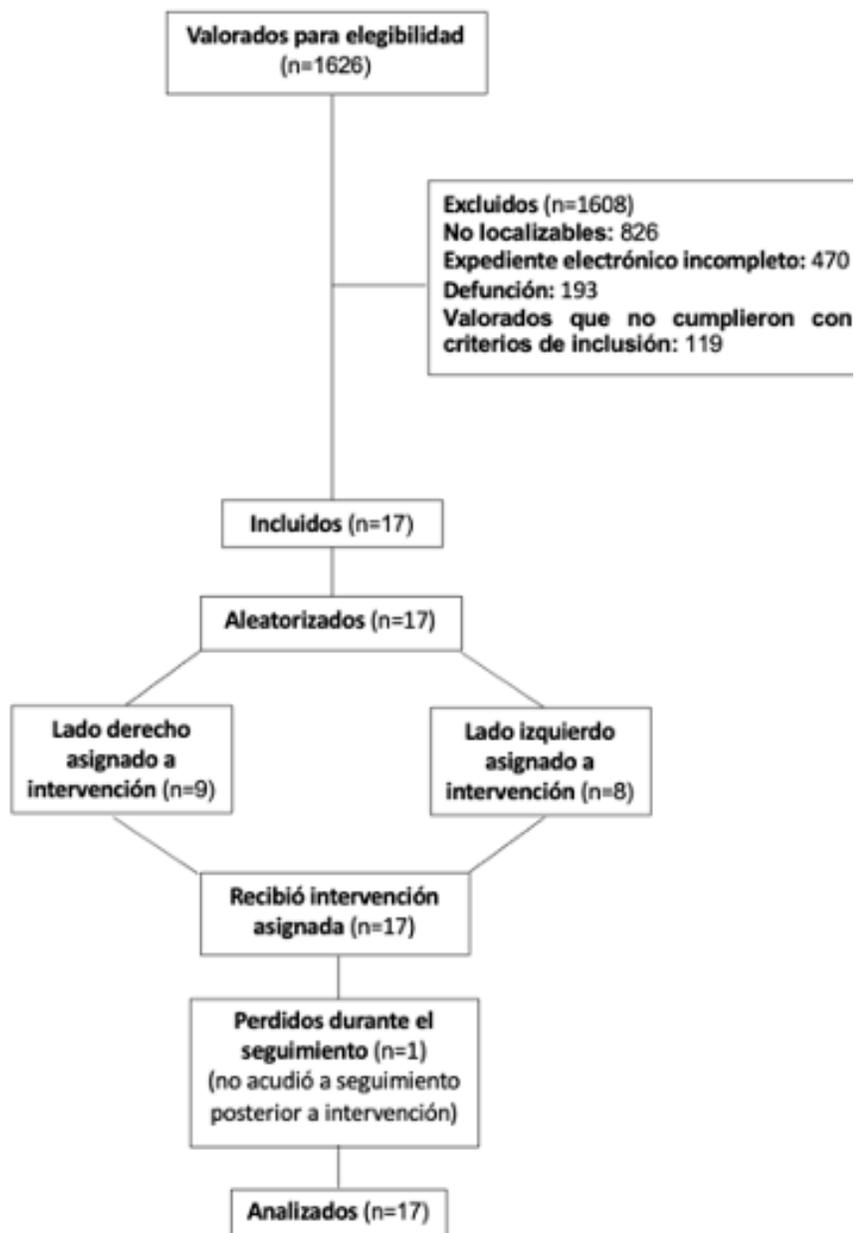


Figura 1. Diagrama CONSORT del ensayo clínico. El diagrama de flujo muestra el número de pacientes que fueron evaluados y asignados en los grupos de tratamiento, que completaron el estudio incluidos en el análisis final.

Tabla 1. Características demográficas y características clínicas basales de los pacientes.

Características	N=17 ¹
Edad	65 (60, 72)
Sexo	
Hombres	10 (59%)
Mujeres	7 (41%)
Órgano trasplantado	
Riñón	15 (88%)
Hígado	2 (12%)
Años	34 (19, 37)
Inmunosupresores	
Prednisona	14 (82%)
Tacrolimus	10 (59%)
Sirolimus	3 (18%)
MMF	7 (41%)
Ciclosporina	1 (5.9%)
Azatioprina	10 (59%)
Tiempo de inmunosupresión	34 (16, 37)
No. inmunosupresores	
2	9 (53%)
3	5 (29%)
4	3(18%)
Fitzpatrick	
II	3 (18%)
III	8 (47%)

Características	N=17 ¹
Edad	65 (60, 72)
Sexo	
Hombres	10 (59%)
Mujeres	7 (41%)
IV	6 (65%)
Terapia de campo	11 (65%)
¹ Mediana (IQR); n(%)	

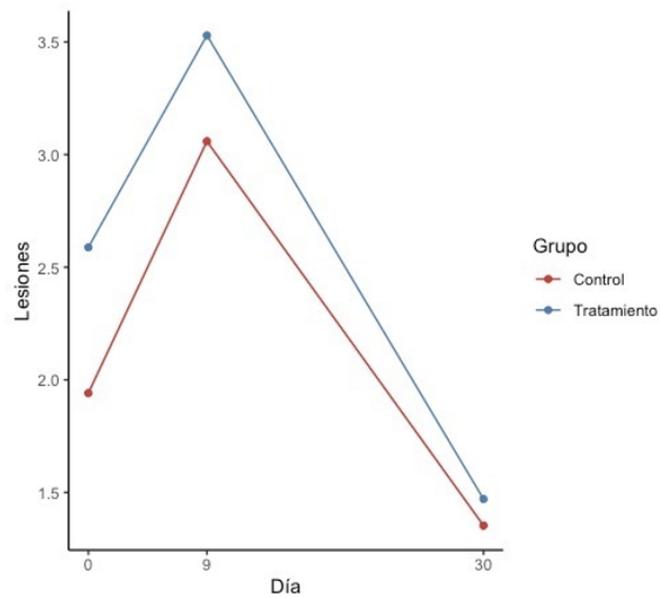


Figura 2. Número de queratosis actínicas en el área a tratar en grupo control y grupo tratamiento.

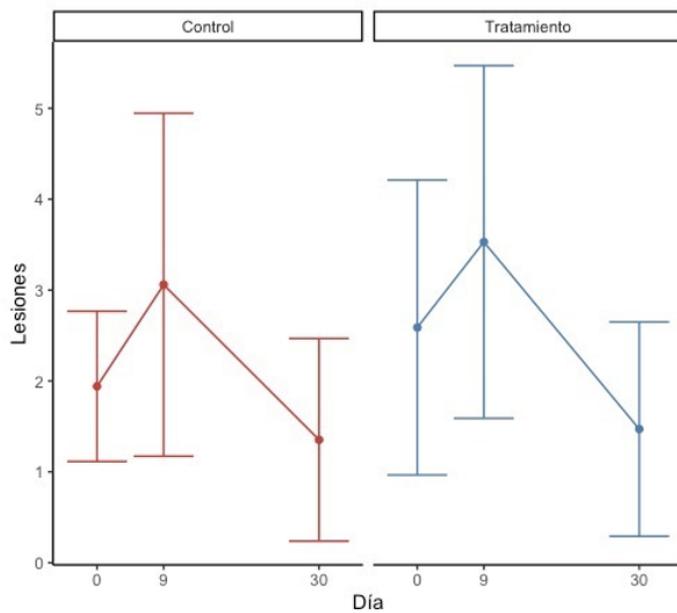


Figura 3. Gráfica con barras de error en donde se observa el promedio del número de lesiones al inicio del estudio al final del tratamiento y al mes de seguimiento.

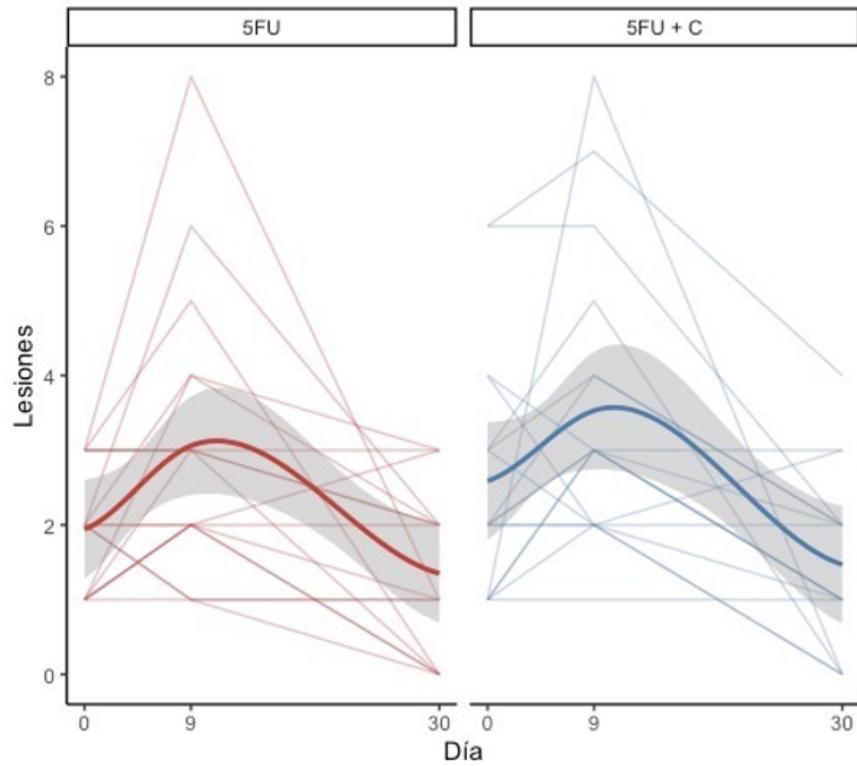


Figura 4. Entre el día 9 (final del tratamiento) y al mes de seguimiento, hubo una disminución promedio de 2.1 lesiones en el grupo de tratamiento y de 1.7 lesiones en el grupo control ($p= 0.52$)

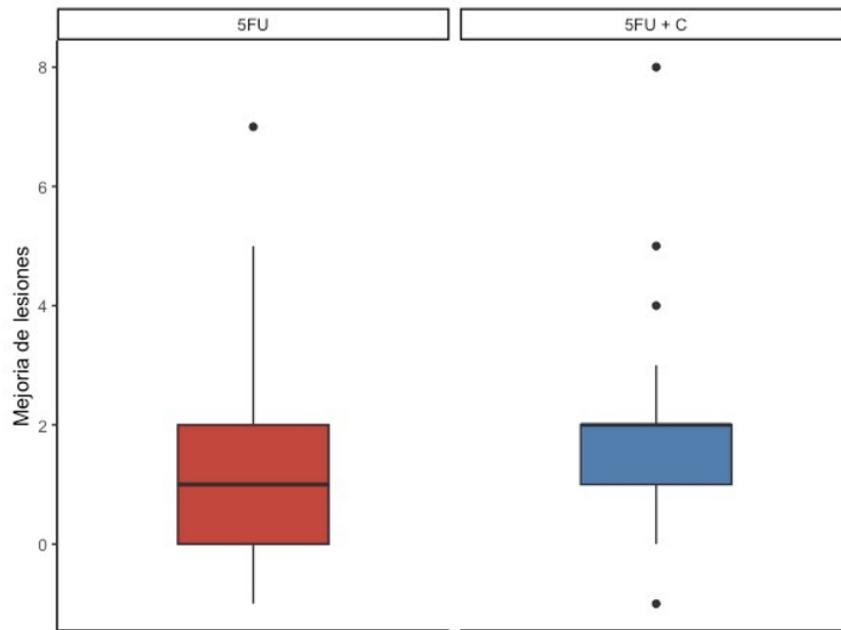
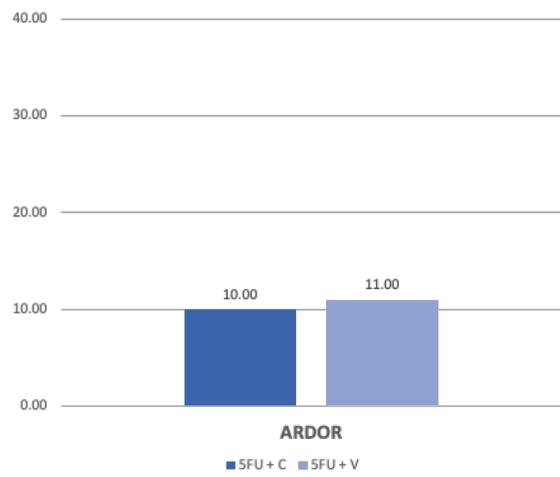
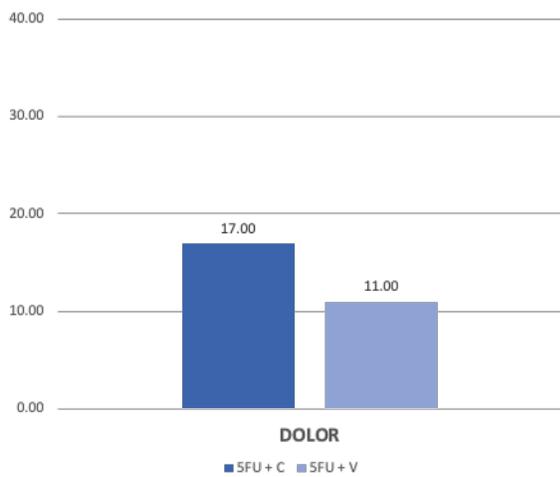
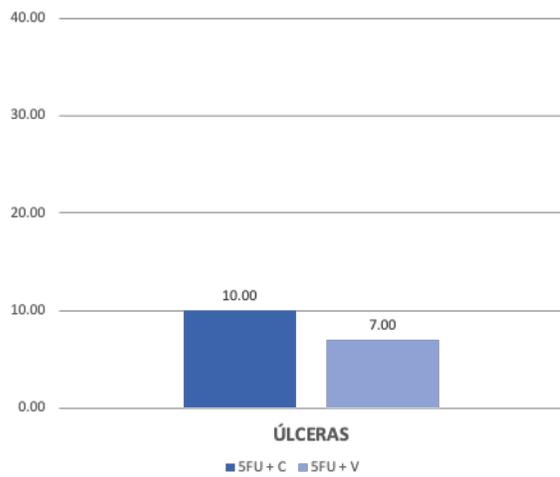
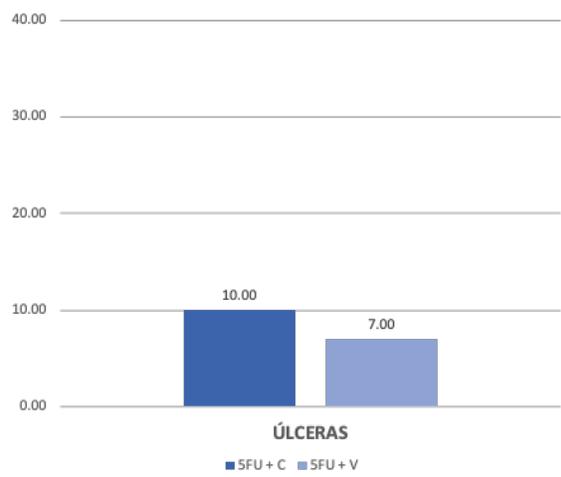
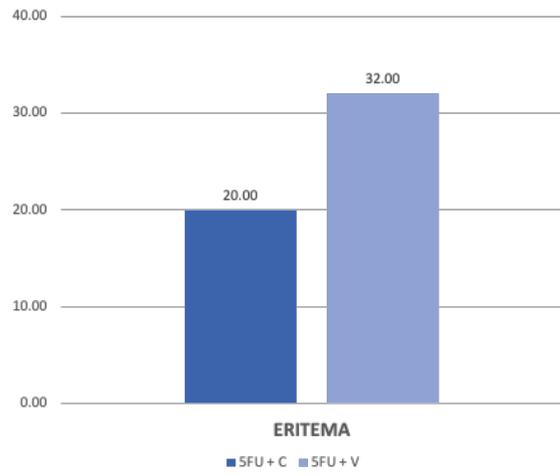
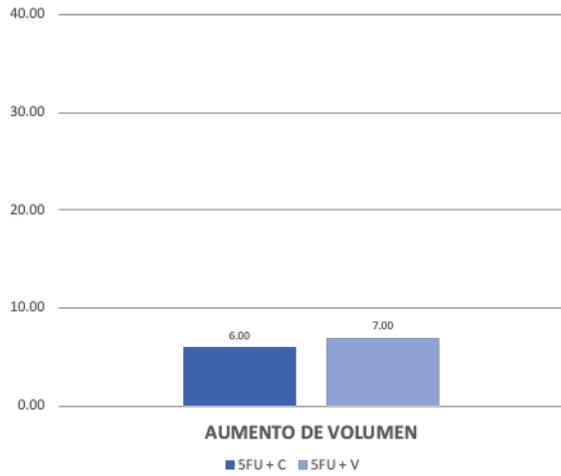


Figura 5. La mediana de disminución de lesiones fue de 1 lesión en el grupo control y de 2 lesiones en el grupo tratamiento.



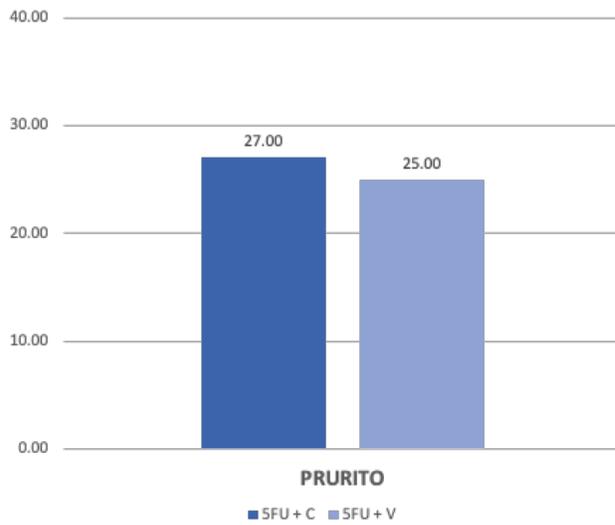


Figura 6. Comparación de efectos adversos entre el brazo de tratamiento y el brazo control.

Tipo de cáncer de piel	Número de pacientes
Carcinoma epidermoide in situ	23
Carcinoma epidermoide invasor	6
Carcinoma basocelular	4
Porocarcinoma	1

Tabla 2. Neoplasias malignas encontradas durante la valoración de pacientes.

Discusión

Este es el primer ensayo clínico que compara la eficacia y tolerabilidad de la combinación de 5-FU al 5% más calcipotriol al 0.005% en pacientes con inmunocompromiso posterior a TOS con múltiples QA.

Los efectos adversos descritos por los pacientes del grupo tratamiento fueron similares a los del grupo control, lo que demuestra que el tratamiento combinado no aumenta los efectos adversos, con lo que se logra un mejor apego terapéutico.

La adherencia terapéutica en todos los pacientes, fue del 100%, esto probablemente asociado a un esquema de tratamiento más corto. *Yentzer et al*, demostraron que los pacientes con QA que eran sometidos a terapia de campo de cancerización con 5-FU al 5% en crema por las noches durante 4 semanas presentaban una adecuada adherencia al tratamiento (92% en la primera semana y 82% al final del tratamiento)⁴⁴. Sin embargo hay que destacar que esto podría estar sesgado debido al compromiso de los pacientes al participar en un estudio. Estos hallazgos se discrepan de lo descrito por *Carr et al*, quienes concluyen que el 88% de los pacientes no tenían una adecuada adherencia al tratamiento y que esto era directamente proporcional a la duración de los esquemas terapéuticos, habiendo un menor cumplimiento en aquellos tratamientos con duración > 4 semanas⁴⁵.

Limitaciones

Fue un estudio realizado en un solo centro, además reconocemos que al ser un estudio piloto, el tamaño de la muestra fue muy pequeño como para que los hallazgos alcanzaran un poder estadísticamente significativo. Por otra parte el área de de tratamiento fue limitado a 25cm² por lo que la comparación de la mejoría clínica de las lesiones entre cada grupo no fue estadísticamente significativa.

Conclusión

La combinación con 5-FU más calcipotriol podría ser una buena opción terapéutica para el tratamiento de queratosis actínicas en pacientes con inmunocompromiso, sin embargo será necesario el realizar más estudios.

Los hallazgos de cáncer de piel de queratinocitos entre los pacientes, demuestra la importancia de realizar un tamizaje previo al trasplante, así como seguimiento de por vida en estos pacientes.

Referencias

1. Collins L, Quinn A, Stasko T. Skin Cancer and Immunosuppression. *Dermatol Clin.* 2019 Jan;37(1):83-94. doi: 10.1016/j.det.2018.07.009. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30466691.
2. Hasan ZU, Ahmed I, Matin RN, Homer V, Lear JT, Ismail F, Whitmarsh T, Green AC, Thomson J, Milligan A, Hogan S, Van-de-Velde V, Mitchell-Worsford L, Kentley J, Gaunt C, Jefferson-Hulme Y, Bowden SJ, Gaunt P, Wheatley K, Proby CM, Harwood CA. Topical treatment of actinic keratoses in organ transplant recipients: a feasibility study for SPOT (Squamous cell carcinoma Prevention in Organ transplant recipients using Topical treatments). *Br J Dermatol.* 2022 Sep;187(3):324-337. doi: 10.1111/bjd.20974. Epub 2022 Jun 14. PMID: 34988975; PMCID: PMC9543168.
3. Dragieva G, Hafner J, Dummer R, Schmid-Grendelmeier P, Roos M, Prinz BM, et al. Topical photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses and Bowen's disease in transplant recipients. *Transplantation* 2004; 77:115-21.
4. Togsverd-Bo K, Halldin C, Sandberg C, Gonzalez H, Wennberg AM, Sørensen SS, Wulf HC, Haedersdal M. Photodynamic therapy is more effective than imiquimod for actinic keratosis in organ transplant recipients: a randomized intraindividual controlled trial. *Br J Dermatol.* 2018

Apr;178(4):903-909. doi: 10.1111/bjd.15884. Epub 2018 Feb 5. PMID: 28796885.

5. Geusau A, Dunkler D, Messeritsch E, Sandor N, et al. Non-melanoma skin cancer and its risk factors in an Austrian population of heart transplant recipients receiving induction therapy. *Int J Dermatol* 2008;47:918–25.
6. Ritchie, S. A., Patel, M. J., & Miller, S. J. (2012). *Therapeutic Options to Decrease Actinic Keratosis and Squamous Cell Carcinoma Incidence and Progression in Solid Organ Transplant Recipients: A Practical Approach. Dermatologic Surgery, 38(10), 1604–1621.*doi:10.1111/j.1524-4725.2012.02452.x
7. Adami J, Gabel H, Lindelof B, Ekstrom K, Rydh B, Glimelius B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. *Br J Cancer*. 2003;89(7):1221–7.
8. Hartevelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation*. 1990;49(3):506–9.
9. Moloney FJ, Comber H, O’Lorcain P, O’Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol*. 2006;154(3):498–504.
10. Jensen AO, Svaerke C, Farkas D, Pedersen L, Kragballe K, Sorensen HT. Skin cancer risk among solid organ recipients: a nationwide cohort study in Denmark. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(5):474–9.

11. Buell JF, Hanaway MJ, Thomas M, Alloway RR, et al. Skin cancer following transplantation: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Transplant Proc* 2005;37:962–3.
12. Martinez JC, Otley CC, Stasko T, Euvrard S, et al. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: a multicenter collaborative study. *Arch Dermatol* 2003;139:301–6.
13. Martinez J-C, Otley CC, Stasko T, et al. Defining the clinical course of metastatic skin cancer in organ transplant recipients: a multicenter collaborative study. *Arch Dermatol* 2003;139:301-6
14. Moloney FJ, Comber H, O’Lorcain P, O’Kelly P, Conlon PJ, Murphy GM. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006;154:498-504.
15. Dianzani C, Conforti C, Giuffrida R, Corneli P, di Meo N, Farinazzo E, Moret A, Magaton Rizzi G, Zalaudek I. Current therapies for actinic keratosis. *Int J Dermatol*. 2020 Jun;59(6):677-684. doi: 10.1111/ijd.14767. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32012240.
16. de Oliveira ECV, da Motta VRV, Pantoja PC, Ilha CSO, Magalhães RF, Galadari H, Leonardi GR. Actinic keratosis - review for clinical practice. *Int J Dermatol*. 2019 Apr;58(4):400-407. doi: 10.1111/ijd.14147. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30070357.
17. Lebowitz, M. (2016). Actinic Keratosis. *JAMA*, 315(13), 1394.
18. Calonje E, Brenn T, Lazar A, Billings SD, McKee PH. *McKee’s Pathology of the Skin : With Clinical Correlations*. Philadelphia: Elsevier Limited; 2019.

19. Reinehr, Clarissa Prieto Herman, and Renato Marchiori Bakos. "Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects." *Anais brasileiros de dermatologivol.* 94,6 (2019): 637-657. doi:10.1016/j.abd.2019.10.004
20. Thomson J, et al. The Genomic Landscape of Actinic Keratosis. *J Invest Dermatol.* 2021 Jul;141(7):1664-1674.e7.
21. Wenande E, et al. Skin cancer development is strongly associated with actinic keratosis in solid organ transplant recipients: a Danish cohort study. *Dermatology.* 2023 Feb 2.
22. Salam A, Peleva E, Wain EM. Management of skin cancer in recipients of solid organ transplants. *Br J Hosp Med (Lond).* 2019 Jun 2;80(6):331-336. doi: 10.12968/hmed.2019.80.6.331.
23. Ming M, Zhao B, Qiang L, He Y-Y. Effect of immunosuppressants tacrolimus and mycophenolate mofetil on the keratinocyte UVB response. *Photochem Photobiol* 2015;91:242-7.
24. Guba M, Graeb C, Jauch KW, Geissler EK. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation* 2004; 77: 1777-82.
25. Kuschal C, Thoms K-M, Schubert S, et al. Skin cancer in organ transplant recipients: effects of immunosuppressive medications on DNA repair. *Exp Dermatol* 2012;21:2-6.

26. Marcén, R., Pascual, J., Tato, A. ., Teruel, J. ., Villafruela, J. ., Fernández, M., ... Ortuño, J. (2003). *Influence of immunosuppression on the prevalence of cancer after kidney transplantation. Transplantation Proceedings, 35(5), 1714–1716.* doi:10.1016/s0041-1345(03)00669-9
27. Olszewska B, Imko-Walczuk B, Dębska-Ślizień A. Non-melanoma skin cancer outcomes in kidney transplant recipients converted from calcineurin inhibitors to mTOR inhibitors: a systematic review. *Postepy Dermatol Alergol.* 2023 Apr;40(2):187-193. doi: 10.5114/ada.2023.127637. Epub 2023 Jun 1. PMID: 37312910; PMCID: PMC10258712.
28. Rigel, D. S., & Stein Gold, L. F. (2013). *The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. Journal of the American Academy of Dermatology, 68(1), S20–S27.*
29. Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:976-90
30. Willenbrink, T. J., Ruiz, E. S., Cornejo, C., Schmults, C. D., Arron, S., & Jambusaria-Pahlajani, A. (2020). *Field Cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. Journal of the American Academy of Dermatology.*doi:10.1016/j.jaad.2020.03.126

31. Fenske NA, Spencer J, Adam F. Actinic keratoses: past, present and future. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(5 Suppl ODAC Conf Pt 1):s45–s49.
32. Kaur RR, Alikhan A, Maibach HI. Comparison of topical 5-fluorouracil formulations in actinic keratosis treatment. *J Dermatolog Treat*. 2010 Sep;21(5):267-71. doi: 10.3109/09546630903341937. PMID: 19878034
33. Pomerantz H, Hogan D, Eilers D, Sweater SM, Chen SC, Jacob SE, et al. Long-term Efficacy of Topical Fluorouracil Cream, 5%, for Treating Actinic Keratosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2015 Sep;151(9):952-60. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.0502. PMID: 25950503.
34. Prince GT, Cameron MC, Fathi R, Alkousakis T. Topical 5-fluorouracil in dermatologic disease. *Int J Dermatol*. 2018 Oct;57(10):1259-1264. doi: 10.1111/ijd.14106.
35. Juntongjin P, Pongprasert R. Calcipotriol ointment shows comparable efficacy to topical steroids in chronic hand eczema. *Dermatol Ther*. 2019 Jul;32(4):e12956. doi: 10.1111/dth.12956. Epub 2019 May 20. PMID: 31070845.
36. Demehri S, Turkoz A, Manivasagam S, Yockey LJ, Turkoz M, Kopan R. Elevated epidermal thymic stromal lymphopoietin levels establish an antitumor environment in the skin. *Cancer Cell*. 2012 Oct 16;22(4):494-505. doi: 10.1016/j.ccr.2012.08.017. PMID: 23079659; PMCID: PMC3480666.
37. Ziegler SF, Artis D. Sensing the outside world: TSLP regulates barrier immunity. *Nat Immunol*. 2010 Apr;11(4):289-93. doi: 10.1038/ni.1852. PMID: 20300138; PMCID: PMC2924817.

38. Sato-Deguchi E, Imafuku S, Chou B, Ishii K, Hiromatsu K, Nakayama J. Topical vitamin D₃ analogues induce thymic stromal lymphopoietin and cathelicidin in psoriatic skin lesions. *Br J Dermatol*. 2012 Jul;167(1):77-84. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10917.x. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22384824.
39. Cunningham TJ, Tabacchi M, Eliane JP, et al. Randomized trial of calcipotriol combined with 5-fluorouracil for skin cancer precursor immunotherapy. *J Clin Invest*. 2017 Jan 3;127(1):106-116. doi: 10.1172/JCI89820. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27869649; PMCID: PMC5199703.
40. Rosenberg AR, Tabacchi M, Ngo KH, Wallendorf M, et al. Skin cancer precursor immunotherapy for squamous cell carcinoma prevention. *JCI Insight*. 2019 Mar 21;4(6):e125476. doi: 10.1172/jci.insight.125476. PMID: 30895944; PMCID: PMC6483001
41. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993;329:1147- 51.
42. van der Pols JC, Williams GM, Pan-deya N, Logan V, Green AC. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:2546-8. 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:Suppl 3:78-84.

43. Traboulsi D, Potok OV, Ruzycki SM, et al. Skin cancer knowledge and photo-protective practices of organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2019;33(5): e13524.
44. Yentzer, B., Hick, J., Williams, L., Inabinet, R., Wilson, R., Camacho, F. T., ... Feldman, S. R. (2009). Adherence to a Topical Regimen of 5-Fluorouracil, 0.5%, Cream for the Treatment of Actinic Keratoses. *Archives of Dermatology*, 145(2).doi:10.1001/archdermatol.2008.5
45. Carr, A., Shergill, B., & Zokaie, S. (2013). *Non-adherence to topical treatments for actinic keratosis. Patient Preference and Adherence*, 35. doi:10.2147/ppa.s47126