

INVESTIGACION ORIGINAL

QUERATOSIS ACTINICAS: EFECTO COMPARATIVO DEL FLUOROURACILO TOPICO AL 2% Y AL 5%

*Flórez Bedoya, Gaby
Rodríguez Sánchez, Martha Patricia
González Coral, María Isabel
Cabrera, Marta Patricia*

RESUMEN

Se aplicó fluorouracilo tópico en crema dos veces por día durante un mes a un grupo de 38 pacientes con queratosis actínicas. (11 placebo, 15 al 2% y 12 al 5%).

Se observó franca mejoría clínica de las queratosis en los dos grupos de pacientes al 2% y 5% y ningún cambio en el grupo placebo.

Una gran irritación de las áreas afectadas, especialmente con el fluorouracilo al 5%, obligó a suspender el tratamiento antes del mes al 33.3% de los pacientes. La mejoría cosmética fue notoria.

Histológicamente se disminuyó la hiperqueratosis, aumentaron los melanófagos y la atipia persistió en la basal de ambos grupos.

Palabras Clave: Queratosis actínicas - Fluorouracilo.

INTRODUCCION

Las queratosis actínicas son una patología frecuente, considerada premaligna y producida por daño acumulativo de la radiación solar, en la piel de las áreas expuestas, especialmente en individuos de piel clara.

Sin tratamiento, pueden transformarse a carcinoma escamocelular, con ratas hasta de 0.25% en un año para cada queratosis.¹

Clínicamente son lesiones eritematosas, hiperqueratósicas, planas o levemente levantadas, de superficie rugosa.

Gaby Flórez Bedoya, MD, Dermatóloga, Instructora
Martha Patricia Rodríguez Sánchez, MD, Instructora
María Isabel González Coral, MD Especialista Patología
Marta Patricia Cabrera, MD Residente III Patología
Hospital Militar Central
Santafé de Bogotá
Trabajo presentado en XIX Congreso Colombiano de Dermatología San Andrés (Islas), Sept. de 1992.

El tratamiento puede efectuarse con crioterapia, curetaje, afeitado, ácido retinoico, etretinato, dermabrasión y fluorouracilo entre otros.

La motivación al uso del fluorouracilo fue observar la tolerancia y mejoría en nuestros pacientes con dos diferentes concentraciones del medicamento, así como acortar el tiempo de tratamiento de los pacientes con queratosis actínicas; otros métodos como crioterapia por ejemplo requieren de múltiples sesiones para alcanzar la mejoría.

MATERIALES Y METODOS

Durante el período comprendido entre julio de 1991 y junio de 1992, se eligieron todos los pacientes (38) que asistieron a la consulta de Dermatología del Hospital Militar Central (HMC) con lesiones sugestivas de queratosis actínicas. Inicialmente se les tomó biopsia de piel mediante sacabocados de 4 mm para comprobar el diagnóstico clínico, hecho lo cual eran incluidos en un protocolo que contenía datos de identificación, tipo piel y examen físico, siendo clasificados de la siguiente manera:

- 0 No evidencia clínica
- 1 Máculas y/o eritema y/o telangiectasias
- 2 Hiperqueratosis
- 3 Ulceración
- 4 Eritema violáceo
- 5 Hiperpigmentación residual y efectos secundarios

La evaluación clínica se realizó pre-tratamiento, a la segunda semana y cuarta semana de tratamiento así como entre las 4^a y 12^a semanas posteriores a la terapia.

A cada paciente se le asignó un número, con base en el orden de llegada y se les dio el tratamiento correspondiente al numeral asignado. Previamente por sistema de aleatorización se distribuyeron los protocolos en tres grupos a saber:

Grupo 1: recibió 5 fluorouracilo (5-FU) en crema al 2% dos veces al día en área afectada más protector solar (Filtrosol

30[®]) a las 10:00 - 12:00 - 14:00 horas durante un período de cuatro semanas.

Grupo 2: recibió 5-FU en crema al 5% dos veces al día en el área afectada más protector solar a las 10:00 - 12:00 - 14:00 horas durante un período de cuatro semanas.

Grupo 3: recibió únicamente un vehículo cremoso (placebo) dos veces al día en área afectada más protector solar a las 10:00 - 12:00 - 14:00 horas durante el mismo período de cuatro semanas.

Todas las cremas empleadas en los diferentes grupos fueron suministradas por Laboratorios Betamedical. La clave de distribución de los pacientes a los diferentes grupos fue mantenida en reserva por una persona externa al estudio y no fue conocida por los investigadores hasta el momento del análisis de los resultados. La información se documentó en registro fotográfico tomado pretratamiento, al final del tratamiento (cuatro semanas) y entre las 4 y 12 semanas de terminado el mismo. Se tomaron biopsias de piel con sacabocados de 4 mm al término del tratamiento (cuatro semanas) y se encuentra pendiente en este momento la toma de biopsia de control entre 4 y 12 semanas de terminado el tratamiento.

Los resultados parciales obtenidos se dieron tomando en cuenta el seguimiento clínico, efectos secundarios producidos durante el tratamiento y los hallazgos histológicos. Los efectos secundarios se clasificaron como leves, moderados o severos de acuerdo a si se presentaban eritema, costras o ulceración durante la terapia respectivamente. Los resultados finales aún pendientes se analizarán mediante la técnica de X^2 , con valor alfa de 0.05 y se harán las correspondientes tablas y gráficas.

RESULTADOS

De los 38 pacientes estudiados, 25 eran hombres y 13 mujeres; con una edad promedio de 64.5 años (rango 40 - 85 años). En 22 personas se encontró piel tipo II y en 16 piel tipo III. Tres pacientes abandonaron el estudio. Los grupos se conformaron así: Grupo 1: 15 pacientes; Grupo 2: 12 pacientes; Grupo 3: 11 pacientes.

Los efectos secundarios observados durante el tratamiento fueron en el Grupo 1: 3 pacientes (20%) efectos leves, 4 (26.6%) moderados, 8 (53.3%) efectos severos. En el Grupo 2: 1 paciente (8.3%) efectos leves, 1 (8.3%) moderado y 6 (50%) severos. De este grupo, 4 personas (33.3%) suspendieron el tratamiento; 3 a las dos semanas de iniciada la terapia y 1 a las 3 semanas, todos debido a ulceraciones severas en cara. En el Grupo 3 no se reportó ningún efecto secundario durante el tratamiento.

Se observó también que en un 80% de los enfermos hubo una irritación marcada de pliegues, principalmente nasogenianos e irritación conjuntival transitoria en dos pacientes únicamente. Un efecto secundario posterior al tratamiento, observado a las cuatro semanas de terminado éste, fue hiperpigmentación en un paciente perteneciente al Grupo 2, que respondió al manejo con hidroquinona.

En las biopsias de piel pretratamiento, en los tres grupos predominaron las queratosis actínicas de tipo atrófico. En el Grupo 1 al comparar los resultados pre y postratamiento se

observó una disminución en la hiperqueratosis; la atrofia y la atipia persistieron, el infiltrado inflamatorio que predominó fue el linfocitocitario, que aumentó al final del tratamiento, al igual que el número de melanófagos. Dos pacientes con léntigo solar en la biopsia pretratamiento, no lo presentaban en la biopsia de control. La elastosis solar no varió.

En el Grupo 2 se observó que algunas queratosis actínicas de tipo hipertrófico se tornaron atróficas, disminuyó la hiperqueratosis; las de tipo atrófico presentaron más disminución en el espesor del epitelio. La atipia persiste especialmente en la capa basal, el infiltrado inflamatorio linfocitocitario aumentó al igual que el número de melanófagos como en el Grupo 1. La elastosis solar no varió.

COMENTARIOS

Ya es conocida de muchos años atrás la efectividad del fluorouracilo como agente antitumoral.

Las queratosis actínicas son lesiones premalignas que además de implicar un riesgo, desmejoran francamente el aspecto estético de los pacientes.

En nuestro estudio pudimos comprobar la efectividad terapéutica del fluorouracilo; los pacientes presentaron una gran mejoría clínica, las queratosis desaparecieron en su gran mayoría y el aspecto cosmético mejoró notablemente; hubo desaparición clínica e histológica de lentigos seniles en dos pacientes.

Debido a la gran irritación que produce el fluorouracilo, el paciente debe ser especialmente instruido al respecto.

En nuestro grupo los pacientes presentaron incapacidad laboral relativa entre la segunda y tercera semana del tratamiento. La irritación fue fácilmente controlada con esteroides tópicos y al final del tratamiento debido a la gran mejoría clínica y cosmética y a la ausencia de complicaciones todos los pacientes se encontraron satisfechos.

Uno de los fines del tratamiento fue comparar las dos concentraciones y realmente las diferencias no fueron esenciales aunque el fluorouracilo al 5% produjo una irritación más temprana que obligó al 30% de los pacientes a suspender el tratamiento antes de las cuatro semanas. Los resultados finales fueron comparables.

Histológicamente ambos grupos mostraron disminución de la hiperqueratosis, persistencia de la atrofia y la atipia especialmente en la basal y aumento del infiltrado inflamatorio de linfocitos e histocitos.

Pensamos que aunque esta modalidad terapéutica no representa una curación definitiva de las queratosis actínicas, sí mejora especialmente a los pacientes y no da complicaciones importantes. La gran irritación es un inconveniente fácilmente controlable con esteroides tópicos y la mejoría cosmética justifica su uso grandemente.

Sería interesante conocer a largo plazo el comportamiento de la transformación a carcinoma de las lesiones tratadas y no tratadas.



Fig. No. 1. Foto Pre-tratamiento muestra múltiples queratosis actínicas en regiones malares y frente.



Fig. No. 2. Durante tratamiento. Se observa eritema, costras y exulceración en áreas comprometidas y pliegues nasogenianos.



Fig. No. 3. Foto Post-tratamiento desaparición de lesiones y de melanosos con mejoría del aspecto general.

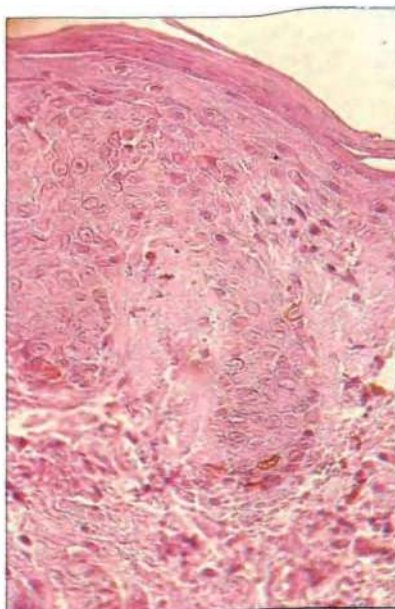


Fig. No. 4. Histología Pre-tratamiento. Epitelio con paraqueratosis, acantosis y displasia de los queratinocitos en capas basal y espinosa.

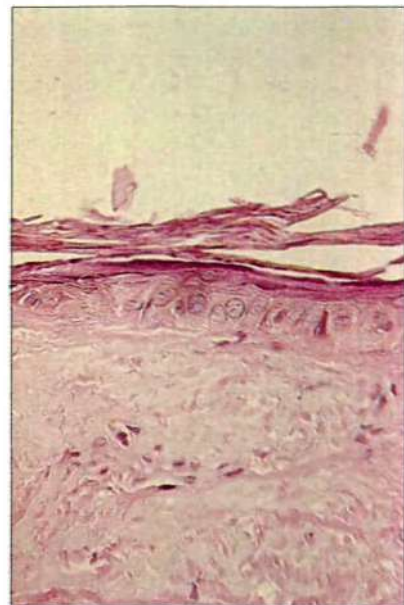


Fig. No. 5. Post-Tratamiento. Epitelio atrófico con hiperqueratosis y presencia de células displásicas en la capa basal.

En vista de las pocas diferencias terapéuticas encontradas con las dos concentraciones del medicamento pensamos que no justifica usar concentraciones superiores al 2% en cara pues éstas sí aumentan la irritación en muchos casos.

SUMMARY

Fluorouracil (FU) cream was applied twice a day during one month to a group of 38 patients with actinic keratosis (placebo to 11, 2% FU to 15 and 5% FU to 12).

Frank improvement was seen in the 2% and 5% groups whilst none was observed in the placebo group.

Severe irritation in 33.3% of the patients in the 5% FU group made us suspended the treatment before the month was completed.

Cosmetic improvement was notorious.

Histologic changes, seen in both groups, included decreased hyperkeratosis, increased melanophages and persistent basal atypia.

Key Words: Actinic keratosis - Fluorouracil.

REFERENCIAS

1. Arndt KA. Keratoses. Manual of Dermatologic Therapeutics. 4a. Ed. Boston/Toronto, 1991, pp 106-109.
2. Dillaha CJ. Efecto selectivo citotóxico del 5 Fluorouracilo tópico. Archives of Dermatology 1963; 88 pp 247-256.
3. Jansen Th. Comentarios: Uso del Fluorouracilo tópico. Arch Dermatol 1963; 119: 774.
4. Jansen Th. Dos complicaciones inusuales del 5-FU tópico. Arch Dermatol 1975; 111: 784.
5. Zelickson AS. Efectos del fluorouracilo tópico sobre piel normal. Arch Dermatol 1975; 111: 1301-1307.
6. Breza Th, Taylor R. Destrucción no inflamatoria de queratosis actínica por fluorouracilo. Arch Dermatol 1976; 112: 1256-1258.
7. Goethe, DK. Topical Chemotherapy with 5-fluorouracil J Am Acad Dermatol 1981; 4: 633-649.
8. Pearse DD, Marks R. Actinic Keratoses and the epidermis on wich they arise. Br J Dermatol 1977; 96: 45-50.