

## Artículo original

## Evaluación clínica e histológica de imiquimod a 5% en crema vs 5-fluorouracilo a 5% en ungüento en pacientes con queratosis actínicas en la cara

Amelia Morales Toquero,\* Jorge Ocampo Candiani,\* Minerva Gómez Flores,\* Sergio Eduardo González González,\* Rocío Eguía Rodríguez,\* Nora Patricia Méndez Olvera,\*\* Eloy Cárdenas Estrada\*\*\*

## RESUMEN

**Antecedentes:** existen diferentes modalidades terapéuticas contra las queratosis actínicas, como criocirugía, curetaje, 5-fluorouracilo, imiquimod, dermoabrasión, quimioexfoliación, láser, ácido retinoico, alfa hidroxiácidos y terapia fotodinámica. Actualmente no existe un algoritmo de tratamiento debido a la falta de suficientes estudios comparativos.

**Objetivo:** comparar la respuesta clínica e histológica y la satisfacción cosmética con imiquimod a 5% en crema vs 5-fluorouracilo (5-FU) a 5% en ungüento en pacientes tratados por queratosis actínicas en la cara.

**Pacientes y método:** 30 pacientes se distribuyeron al azar para recibir 5-FU a 5% en ungüento ( $n = 15$ ) o imiquimod a 5% en crema ( $n = 15$ ), aplicados -respectivamente- dos veces al día durante tres semanas y tres veces por semana durante cuatro semanas; después de un periodo de descanso de cuatro semanas repetir, en caso necesario, un segundo ciclo. La evaluación clínica se hizo comparando fotografías tomadas al inicio y al término del tratamiento, con ayuda de tres evaluadores cegados al estudio. Las variables evaluadas fueron: eritema, costra, escama, erosión, edema, exudado, vesículas. Se realizó conteo manual de las lesiones y análisis histológico antes y después del tratamiento y se aplicó una encuesta de satisfacción cosmética al término del tratamiento.

**Resultados:** antes, durante y al término del tratamiento no hubo diferencia estadísticamente significativa en el número de queratosis actínicas entre ambos grupos ( $p > 0.05$ ). Ambos grupos quedaron satisfechos con el tratamiento asignado. El eritema predominó en el grupo de pacientes tratados con 5-FU, mientras que el edema predominó en los pacientes tratados con imiquimod. Desde el punto de vista histológico, no hubo diferencia estadísticamente significativa.

**Conclusión:** en ambos grupos la respuesta clínica e histológica y la satisfacción cosmética fueron similares ( $p > 0.05$ ).

**Palabras clave:** imiquimod a 5% en crema, 5-fluorouracilo a 5% en ungüento, queratosis actínicas, cara.

## ABSTRACT

**Background:** Current treatments for actinic keratosis include different therapeutic modalities, such as cryosurgery, curettage, topical 5-fluorouracil, imiquimod, dermabrasion, chemical or cryosurgical peel, laser, tretinoin, alpha hydroxy acids and photodynamic therapy. To date, no treatment algorithm exists because of the lack of comparative studies.

**Objective:** To compare the clinical and histological response, and cosmetic outcome of topically applied 5% imiquimod cream vs 5% 5-fluorouracil ointment for the treatment of actinic keratoses on the face.

**Patients and method:** Thirty patients were randomized to receive treatment with 5-FU 5% ( $n = 15$ ) or imiquimod 5% ( $n = 15$ ) administered twice a day for 3 weeks or 3 times/week for 4 weeks followed by a 4 week rest period with a second course of treatment, if necessary. The assessment of clinical clearance was done by comparing baseline photographs with those taken at the end of the treatment period by three independent investigators who evaluated the following variables: erythema, crust, scale, erosion, edema, exudate, and vesicles. A lesion count and a satisfaction survey were performed as well as a pre- and post-treatment histological comparison.

**Results:** The percentage of lesions present before, during, and after treatment was not statistically significant between the two groups ( $p > 0.05$ ). When the eight items of the survey were analyzed, both treatment groups were satisfied with the expected results. As for the clinical effects of medications erythema and edema were statistically significant between 5-FU 5% and imiquimod 5% groups, respectively. Histological parameters were not statistically different.

**Conclusion:** The clinical and histological parameters analyzed were similar with both treatment options. With regard to patient satisfaction, the survey reported that the patients from both groups were satisfied with the assigned treatment ( $p > 0.05$ ).

**Key words:** 5% imiquimod, 5% 5-fluorouracil, actinic keratosis, face.

Las queratosis actínicas son lesiones epidérmicas que se caracterizan por queratinocitos displásicos; por lo general, afectan a individuos de raza blanca con exposición crónica al sol, principalmente exposición a radiación UV-B.<sup>1</sup> Representan 20 a 30% de las neoplasias en caucásicos, 2 a 4% en asiáticos y 1 a 2% en afroamericanos.<sup>2</sup>

La transformación a malignidad de las queratosis actínicas es aproximadamente de 0.1% por lesión por año.<sup>3</sup> Actualmente el tratamiento de los pacientes con queratosis actínicas puede ser tópico y sistémico. Los más comunes son criocirugía, curetaje y 5-fluorouracilo tópico; otras alternativas menos utilizadas son la dermoabrasión, los retinoides orales, el calcitriol, la isotretinoína y el ácido hialurónico en gel.<sup>4</sup>

En la actualidad no hay algoritmos de tratamiento por la falta de estudios comparativos.

El objetivo de este estudio fue comparar la respuesta clínica e histológica y la satisfacción cosmética con imiquimod a 5% en crema vs 5-fluorouracilo a 5% en ungüento en pacientes tratados por queratosis actínicas en la cara.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio simple ciego, prospectivo, clínico, comparativo, con distribución al azar, con 5-fluorouracilo (5-FU) a 5% en ungüento y con imiquimod a 5% en crema a pacientes con queratosis actínicas en la cara. El estudio

fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González y la Facultad de Medicina de la UANL, Monterrey, México. Después de la firma de consentimiento informado, se reclutaron pacientes mayores de 40 años de edad con al menos cuatro queratosis actínicas en una unidad cosmética. Se incluyeron pacientes de fototipo I a IV que no hubieran recibido tratamiento anteriormente, que en los últimos dos meses no hubieran recibido ningún tratamiento tópico o que en los últimos seis meses no se hubieran sometido a quimioexfoliación o a crioterapia. Se excluyeron mujeres embarazadas, en lactancia y pacientes intolerantes al tratamiento. Se reclutaron 30 pacientes (14 hombres y 16 mujeres) de 48 a 87 años de edad, con fototipo II a IV, con duración de su dermatosis de ocho meses a diez años. Cinco pacientes habían sido tratados anteriormente con retinoides tópicos y criocirugía sin mejoría (Cuadro 1). Seis pacientes tenían antecedente oncológico en la cara (tres pacientes habían tenido carcinoma basocelular, y tres, carcinoma espinocelular). Ningún paciente tenía antecedente de inmunosupresión. A cada uno se le explicó detalladamente el tratamiento, mencionando los efectos esperados del mismo. Se realizó historia clínica y exploración física dermatológica con una cámara Sony Cyber-shot® de 9.1 megapíxeles. Al inicio, quincenalmente, al final del tratamiento y en el día 140 se contaron manualmente las lesiones. En la unidad cosmética afectada se aplicó imiquimod a 5% en crema o 5-fluorouracilo (5-FU) a 5% en ungüento. La indicación fue aplicar 5-FU a 5% dos veces al día durante tres semanas o aplicar en la noche imiquimod a 5% en crema tres veces por semana durante cuatro semanas, con descanso de cuatro semanas y repetición del ciclo en caso necesario.

Durante el tratamiento, los pacientes recibieron humectación y se les mencionó la importancia de usar fotoprotección al término del tratamiento. En caso de costras melicéricas se agregó antibiótico tópico durante cinco días (mupirocina), y si los pacientes mostraban intolerancia al tratamiento, se indicó la suspensión temporal. Cada 15 días se realizó conteo manual de las lesiones y se tomaron iconografías. En cada visita tres investigadores cegados evaluaron los efectos esperados de los medicamentos; la evaluación se realizó mediante una escala visual análoga (en la que 0 = ninguno, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo); en dicha escala se evaluó si había eritema, escama, erosión, edema, exudado, costra o vesículas.

\* Departamento de Dermatología.

\*\* Departamento de Anatomía Patológica.

\*\*\* Departamento de Bioestadísticas.

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondencia: Dra. Amelia Morales Toquero. Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, UANL. Av. Francisco I Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. Correo electrónico: moralesamelia@yahoo.com.mx  
Recibido: septiembre, 2010. Aceptado: noviembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Morales-Toquero A, Ocampo-Candiani J, Gómez-Flores M, González-González SE y col. Evaluación clínica e histológica de imiquimod a 5% en crema vs 5-fluorouracilo a 5% en ungüento en pacientes con queratosis actínicas en la cara. *Dermatol Rev Mex* 2010;54(6):326-331.

**Cuadro 1.** Características demográficas

Características basales	5-fluorouracilo a 5% n (%)	Imiquimod a 5% n (%)
Género [F/M]	8 (53%)/7 (46%)	8 (53%)/7 (46%)
Edad (años)	63 ± 11	65 ± 9
Población [rural/ urbana]	5 (33%)/10 (66%)	5 (33%)/10 (66%)
Fototipo		
I	0	0
II	3 (20%)	8 (53.3%)
III	9 (60%)	3 (20.0%)
IV	3 (20%)	4 (26.7%)
Evolución		
Menos de cinco años	7 (46%)	12 (80%)
Más de cinco años	8 (53%)	3 (20%)
Antecedentes onco- lógicos en la cara		
Sí	4 (26%)	2 (13.4%)
No	11 (73%)	13 (86.6%)
Tratamientos previos		
Sí	2 (13%)	3 (20%)
No	13 (86%)	12 (80%)

Prueba de la ji al cuadrado en todas las variables,  $p > 0.05$ .

### Histopatología

Antes de iniciar el tratamiento se tomó una biopsia –con sacabocado de 2 mm– para corroborar el diagnóstico de queratosis actínicas, y tres semanas después del término del tratamiento se tomó una segunda biopsia, adyacente al sitio de inicio. Se realizaron tinciones de hematoxilina y eosina y se tomó piel normal como control. Las biopsias se clasificaron de acuerdo con la escala de clasificación de Cockerell.<sup>5</sup>

### Análisis estadísticos

El tamaño de la muestra se calculó, de acuerdo con los datos relacionados, con la siguiente fórmula:  $z_{\alpha/2}^2 * p * (1-p) / (d^2)$ ,<sup>6-8</sup> con una diferencia de 11%, un tipo de error ( $\alpha$ ) de 0.05 para dos direcciones y un poder estadístico de  $(1-\beta)$  de 0.80. Se utilizó un programa de cómputo STATA IC10. Se determinó un total de 15 pacientes para cada grupo. Este tamaño de muestra es mayor de lo requerido para una prevalencia de éxito de 93.8% para el grupo de 5-FU y de 65.9% para el grupo de imiquimod, de acuerdo con Tanghetti y col., y de 96% para 5-FU y de 85% para imiquimod, de acuerdo con Krawtchenko y col.<sup>9,10</sup>

## RESULTADOS

Todos los pacientes que participaron en el estudio lo completaron. A diez pacientes del grupo de 5-fluorouracilo y a ocho pacientes del grupo de imiquimod se les dio seguimiento hasta el día 140. En dos pacientes del grupo de imiquimod un ciclo de tratamiento fue suficiente. Ningún paciente suspendió el tratamiento.

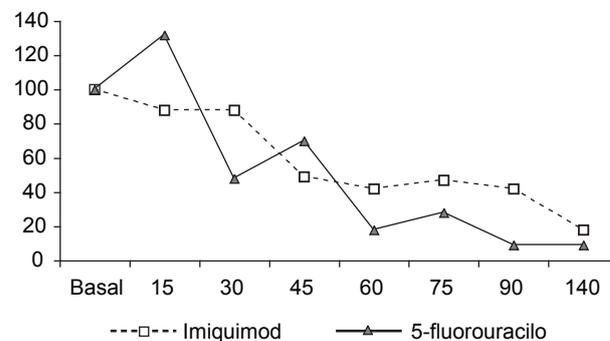
En cada grupo de tratamiento se incluyeron siete hombres y ocho mujeres; la mediana de edad fue de 65 y 63 años para los grupos de imiquimod y de 5-fluorouracilo, respectivamente.

Las características demográficas de todos los pacientes no tuvieron diferencia estadísticamente significativa (Cuadro 1).

### Eficacia

Al inicio del tratamiento el número total de queratosis actínicas en el grupo tratado con imiquimod a 5% fue de 338 lesiones y en el de 5-fluorouracilo (5-FU) a 5% fue de 216 lesiones. Al final del tratamiento (día 140) ambos grupos tuvieron 28 y 8 lesiones, respectivamente. El porcentaje de reducción de lesiones en el grupo de 5-FU al día 15 fue de 132.5%, que disminuyó a 64.8% al día 21 y a 8.7% al día 140. En el grupo de imiquimod el porcentaje de reducción de queratosis actínicas al día 15 fue de 86.5%; al día 45, de 49.3%; al día 90, de 41.6%, y al día 140, de 15.5% (Figura 1). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los resultados de ambos grupos ( $p > 0.05$ ).

Con base en la encuesta de satisfacción, ambos grupos quedaron satisfechos con los resultados y no mostraron diferencia estadísticamente significativa con la prueba de la ji al cuadrado.



**Figura 1.** Porcentaje de reducción de queratosis actínicas.

### Tolerabilidad

Los efectos esperados (eritema, costra, escama, erosión, edema, exudado y vesículas) y evaluados en ambos grupos por tres investigadores cegados al estudio no mostraron diferencia estadísticamente significativa; sólo hubo eritema en el grupo de 5-FU y edema en el grupo de imiquimod, con  $p = 0.004$  y  $p = 0.034$ , respectivamente (Cuadro 2).

**Cuadro 2.** Valores de  $p$  con la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney

	5-fluorouracilo a 5%	Imiquimod a 5%
Eritema	0.004*	0.180
Costra	0.194	0.160
Escama	0.131	0.482
Erosión	0.219	0.625
Edema	0.157	0.034*
Exudado	0.317	0.180
Vesícula	1.000	1.000

\*  $\alpha = 0.05$ , valores estadísticamente significativos.

Promedio de los valores obtenidos, al término del tratamiento, por los tres evaluadores cegados.

### Seguridad

Ningún paciente suspendió el tratamiento. Los efectos adversos reportados fueron: prurito, sensación quemante e hiperpigmentación temporal.

### Resultados de patología

No hubo diferencia estadísticamente significativa en los resultados obtenidos; el incremento en el número de lesiones grado 1 se debió a que las lesiones grado 2 y 3

mostraron disminución clínica. Algunas lesiones regresaron a la normalidad (Cuadro 3).

### DISCUSIÓN

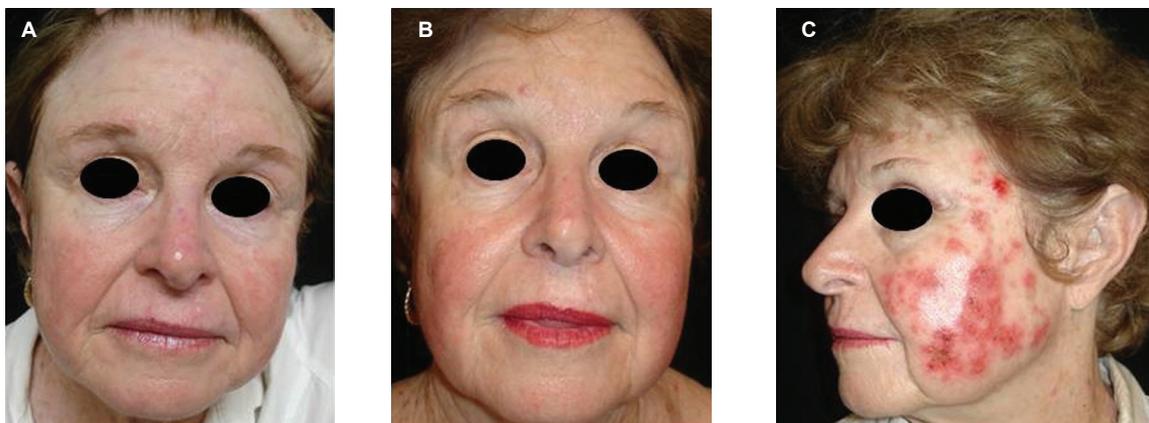
El tratamiento de los pacientes con queratosis actínicas continúa siendo un reto terapéutico, especialmente porque aún no se han establecido algoritmos de tratamiento.

Las opciones terapéuticas incluyen: criocirugía con nitrógeno líquido, curetaje, terapia fotodinámica, 5 fluorouracilo a 5% en ungüento e imiquimod a 5% en crema, todas con ventajas y desventajas. El tratamiento se indi-

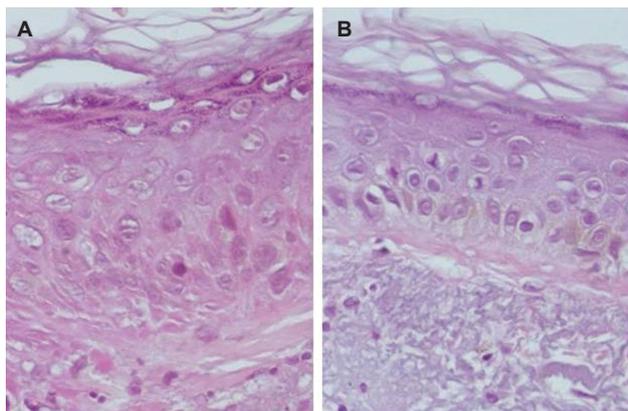
**Cuadro 3.** Resultados del examen patológico

Grado	Pre 5-FU	Pos 5-FU	Grado	Pre 5-FU	Pos 5-FU
<b>Epidermis</b>			<b>Dermis</b>		
1	10	12	+	4	6
2	4	1	++	9	6
3	1	0	+++	2	0
Normal	0	2	Fibrosis	0	1
			Normal	0	2
<b>Epidermis</b>			<b>Dermis</b>		
Grado	Pre IMQ	Pos IMQ	Grado	Pre IMQ	Pos IMQ
1	6	11	+	1	5
2	8	3	++	12	9
3	1	0	+++	1	0
Normal	0	1	Fibrosis	0	0
			Normal	1	1

5-FU: 5-fluorouracilo a 5%; IMQ: imiquimod a 5% en crema. Lesiones de acuerdo con la clasificación de Cockerell.<sup>5</sup> Elastosis solar: leve = +, moderada = ++, severa = +++.



**Figura 2.** A) Fotografía clínica de la paciente antes de la aplicación de imiquimod a 5% en crema. B) Fotografía clínica de una paciente tratada con imiquimod a 5% en crema tras 15 días de tratamiento. C) Fotografía clínica de la misma paciente tres semanas después de terminado el tratamiento.



**Figura 3.** Aspectos histológicos de las lesiones de la paciente de la figura 2 antes (A) y después (B) del tratamiento con imiquimod a 5% en crema.

vidualiza de acuerdo con las características clínicas del paciente y las circunstancias económicas.

Según estudios publicados y relacionados con el tratamiento de las queratosis actínicas, en Estados Unidos se demostró que 5-FU a 0.5%, una vez al día, y 5-FU a 5%, dos veces al día, aplicados durante cuatro semanas son igualmente efectivos, en términos de porcentaje de reducción de lesiones, para tratar las queratosis actínicas en la cara.<sup>11</sup>

Para tratar las queratosis actínicas en la cara o piel cabelluda (o en ambas) Hantash y su grupo,<sup>12</sup> en su estudio clínico de 27 pacientes con múltiples queratosis actínicas, evaluaron la respuesta terapéutica de tres opciones: 5-FU a 5% (aplicado

dos veces al día durante tres semanas) vs láser CO<sub>2</sub> (dos pases) vs dermoabrasión de TCA a 30% (un pase) y no encontraron diferencia estadísticamente significativa entre las tres opciones de tratamiento. El grupo de 5-FU a 5% recibió esteroide tópico (desonida en loción) durante una o dos semanas. En el estudio de Bercovitch<sup>13</sup> sobre destrucción de queratosis actínicas en los antebrazos se concluyó que la aplicación dos veces al día de 5-FU a 5% junto con la aplicación por la noche de ácido retinoico a 0.05% incrementó la efectividad de destrucción de queratosis actínicas, en comparación con sólo 5-FU a 5% dos veces al día (Cuadro 4).

En Alemania Krawtchenko y col.,<sup>10</sup> en su estudio sobre queratosis actínicas en la cara, sugirieron que imiquimod a 5% en crema tiene una eficacia más prolongada que la criocirugía y el 5-FU a 5%. Realizaron un estudio comparativo con un año de seguimiento; los 75 pacientes

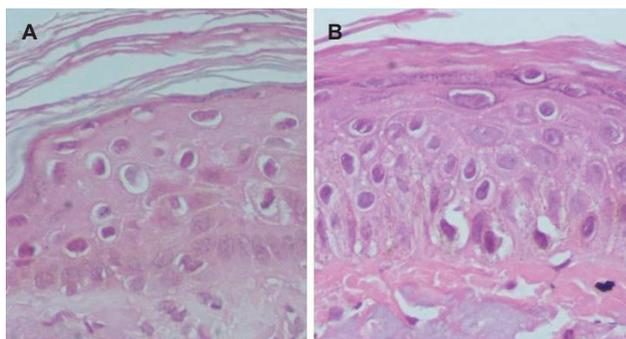
**Cuadro 4.** Resultados de estudios previos con 5-FU a 5% comparados con los resultados de este estudio

	Días de seguimiento	Pacientes (n ± DE)	p
Loven y col. <sup>11</sup>	56	21 ± 4.2	< 0.0005
Hantash y col. <sup>12</sup>	84	23 ± 8.8	< 0.0001
Bercovitch <sup>13</sup>	84	20 ± 4.2	< 0.0001
Ostertag y col. <sup>14</sup>	365	55 ± 2.9	< 0.0020
Morales y col.	140	15 ± 1.26	

Prueba de la t de Student.



**Figura 4.** A) Fotografía clínica de un paciente antes del tratamiento con 5-fluorouracilo (5-FU) a 5%. Fotografía clínica del mismo paciente 15 días después del tratamiento con 5-FU a 5% (B) y tres semanas después de terminado el tratamiento (C).



**Figura 5.** Aspecto histológico de las lesiones del paciente de la figura 4 antes (A) y después (B) del tratamiento con 5-fluorouracilo a 5%.

se distribuyeron al azar para recibir uno o dos ciclos de criocirugía (20-40 segundos por lesión, 35 pacientes), 5-FU a 5% (dos veces al día durante cuatro semanas, 24 pacientes) o imiquimod a 5% en crema, uno o dos ciclos (tres veces por semana en la noche durante cuatro semanas, 26 pacientes). En su estudio proponen el imiquimod a 5% en crema como primera línea de tratamiento.

Asimismo, Tanghetti y col.,<sup>9</sup> en su estudio realizado en Sacramento, California, y en Seattle, concluyeron que 5-fluorouracilo a 5% sigue siendo el patrón de referencia en el tratamiento de queratosis actínicas. En ese estudio se reclutaron 36 pacientes con cuatro o más queratosis actínicas. Los pacientes se asignaron al azar para recibir 5-FU a 5% dos veces al día durante dos a cuatro semanas o imiquimod a 5% en crema dos veces a la semana durante 16 semanas y se evaluaron al inicio y a las semanas 4, 8, 12, 16 y 24.

Los resultados de este estudio corresponden a la experiencia que obtuvimos en un hospital de tercer nivel de Monterrey, Nuevo León. No encontramos otro artículo mexicano que comparara ambos medicamentos. Este estudio demuestra que en pacientes con queratosis actínicas múltiples en la cara la eficacia terapéutica de 5-fluorouracilo a 5% en ungüento, administrado dos veces al día durante un periodo de tres semanas, es igual a la de imiquimod a 5% en crema, con aplicación nocturna una vez al día y tres veces por semana durante cuatro semanas, con periodo de descanso de un mes y repetición de un segundo ciclo en caso de que persistan las lesiones.

### Agradecimientos

Agradecemos el apoyo de los laboratorios Graceway Pharmaceuticals, Valeant Pharmaceuticals International y Cosméticos Dermatológicos de México por la donación de los medicamentos necesarios para la realización de este estudio.

**Cuadro 5.** En nuestro estudio el porcentaje de éxito obtenido en el día 140 fue de 84.5% y en el estudio de Krawtchenko y col. el porcentaje en el día 365 fue de 73%

	Días	n	Imiquimod a 5%	
Krawtchenko y col. <sup>10</sup>	56	26	73%	$p = 0.046$

Prueba de la ji al cuadrado.

### REFERENCIAS

1. Fu W, Cockerell C. The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. *Arch Dermatol* 2003;139:66-70.
2. Schwartz RA, Bridges TM, Butani AK, Ehrlich A. Actinic keratosis: an occupational and environmental disorder. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:606-615.
3. Mittelbronn M, Mullins D, Ramos-Caro F, Flowers F. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1998;37:677-681.
4. Dinehart S. The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:25-28.
5. Cockerell C, Wharton J. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J Drugs Dermatol* 2005;4:462-467.
6. Cárdenas E, López N, Espinoza AM, De la Garza O y col. Algoritmo para generar secuencias de números aleatorios en ambiente Excel Microsoft. XXV Congreso Nacional de Investigación Biomédica, Monterrey, México, 2009.
7. Dawson B, Trapp R. *Bioestadística Médica*. 2ª ed. México, DF: El Manual Moderno, 2005.
8. Cárdenas E, Ríos NI, Pérez F. Programa matemático para el cálculo del tamaño de la muestra, en ambiente Excel Microsoft. XXIII Congreso Nacional de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, UANL, Monterrey, México, 2005;p:27-29.
9. Tanghetti E, Werschler P. Comparison of 5% 5-fluorouracil cream and 5% imiquimod cream in the management of actinic keratoses on the face and scalp. *J Drugs Dermatol* 2007;6:144-147.
10. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, et al. A randomised study of topical 5% imiquimod vs topical 5-fluorouracil vs cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007;157(Suppl 2):34-40.
11. Loven K, Stein L, Furst K, Levy S. Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream and 5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther* 2002;24:990-1000.
12. Hantash B, Stewart D, Cooper Z, Rehmus W, et al. Facial resurfacing for nonmelanoma skin cancer prophylaxis. *Arch Dermatol* 2006;142:976-982.
13. Bercovitch L. Topical chemotherapy of actinic keratoses of the upper extremity with tretinoin and 5-fluorouracil: a double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 1987;116:549-552.
14. Ostertag J, Quaadvlieg P, van der Geer S, Nelemans P, et al. A clinical comparison and long-term follow-up of topical 5-fluorouracil versus laser resurfacing in the treatment of widespread actinic keratoses. *Lasers Surg Med* 2006;38:731-739.