



I.S.S.D.F.

U.N.A.M.

A.M.A.L.A.C.

11212

28
2 es.

**CENTRO DERMATOLOGICO
" DR. LADISLAO DE LA PASCUA "**

***TRATAMIENTO DE QUERATOSIS ACTINICAS
CON 5 FLUOROURACILO
COMBINADO CON CRIOCIRUGIA***

**TESIS DE POSGRADO EN
DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA
Y MICOLOGIA**

DRA. MYRNA DEL CARMEN RODRIGUEZ ACAR

DIRECTORA:

DRA. OBDULIA RODRIGUEZ RODRIGUEZ

ASESORES

**DRA. ROSA MA. GUTIERREZ VIDRIO
DR. JOSE A. SEJO CORTES**

265147

MEXICO, D. F. 1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



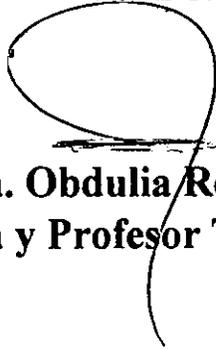
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

Vo. Bo.

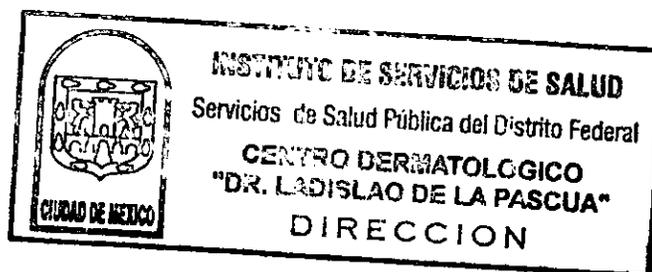


Dra. Obdulia Rodríguez R.
Directora y Profesor Titular del Curso

Vo. Bo.



Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto



Dedicatorias

A mis padres

Por su amor incondicional, por apoyarme siempre y hacer de mí lo que soy.

A la Dra. Obdulia Rodríguez

Con inmensa gratitud y respeto, por sus enseñanzas, y por permitirme formar parte de la gran familia del Centro Dermatológico Pascua.

Al Dr. Fermín Jurado

Por su apoyo y confianza en mí, y por ser mi gran maestro.

A la Dra. Rosa Ma. Gutiérrez

Por apoyarme siempre, por sus palabras de aliento y superación, y por su inigualable calidad humana.

Al Dr. Armando Medina

Por su amistad, confianza y apoyo.

Al Dr. Virgilio Santamaría

Por sus consejos, apoyo y amistad incondicionales.

Al Ing. José Luis Angeles, a la Sra. Corina Escobar,
a José Antonio González y a César Castillo por su
invaluable ayuda para la realización de este trabajo.

A los pacientes, a quienes nos debemos.

A todos los que de alguna forma hicieron posible la realización de este trabajo.

INDICE

| | Página |
|--|--------|
| GENERALIDADES | |
| El sol y la piel ----- | 7 |
| Efectos agudos ----- | 9 |
| <i>Quemadura solar</i> ----- | 9 |
| <i>Fotosensibilidad</i> ----- | 11 |
| Efectos crónicos ----- | 12 |
| Depleción de la capa de ozono. Su relación con neoplasias ----- | 13 |
| Alteraciones inmunológicas provocadas por la radiación ultravioleta ---- | 15 |
| Fotocarcinogénesis experimental y humana ----- | 19 |
| Proteína P 53 ----- | 22 |
| | |
| QUERATOSIS ACTINICAS | |
| Definición ----- | 26 |
| Epidemiología ----- | 26 |
| Etiología y patogénesis ----- | 27 |
| Características clínicas ----- | 31 |
| <i>Topografía</i> ----- | 31 |
| <i>Morfología</i> ----- | 31 |
| Histopatología ----- | 33 |
| Diagnóstico ----- | 36 |
| Diagnóstico diferencial clínico ----- | 36 |
| Diagnóstico diferencial histológico ----- | 36 |

| | |
|---|-----------|
| Evolución y pronóstico | 37 |
| Tratamiento | 38 |
| 1.- Quirúrgico | 38 |
| 2.- No quirúrgico | 38 |
| 3.- Tratamientos en investigación | 39 |
| 4.- Terapias combinadas | 39 |
| Características físicas y químicas del 5-fluorouracilo | 42 |
| Mecanismo de acción | 43 |
| Datos farmacocinéticos | 43 |
| Absorción | 43 |
| Metabolismo y eliminación | 44 |
| Indicaciones para el uso de 5-FU | 44 |
| Contraindicaciones para el uso de 5-FU | 48 |
| Efectos secundarios | 48 |
| Reacciones adversas | 49 |
| Precauciones al prescribir 5-FU | 49 |
| Interacción con otros medicamentos | 50 |
| Presentación comercial | 50 |
| Efectos histológicos del 5-FU sobre piel normal | 51 |
| Efectos histológicos del 5-FU sobre Queratosis Actínicas | 51 |
| Tratamientos aún en investigación | 52 |
| Terapias combinadas | 54 |
| Criocirugía | 55 |
| Definición | 56 |

| | |
|---|----|
| Historia de la Criocirugía ----- | 56 |
| Bases científicas de la Criocirugía ----- | 56 |
| Mecanismo de criolesión ----- | 57 |
| <i>Cambios macroscópicos</i> ----- | 57 |
| <i>Cambios microscópicos</i> ----- | 58 |
| <i>Cambios vasculares</i> ----- | 59 |
| <i>Cambios osmolares</i> ----- | 59 |
| <i>Cambios inmunológicos</i> ----- | 59 |
| Efectos clínicos de la congelación ----- | 61 |
| Respuesta tisular a la Criocirugía ----- | 62 |
| Indicaciones de Criocirugía en tumores malignos ----- | 62 |
| Contraindicaciones de Criocirugía ----- | 64 |
| Efectos secundarios en Criocirugía ----- | 65 |
| Ventajas de la Criocirugía ----- | 66 |
| Desventajas de la Criocirugía ----- | 67 |
| Metodología al realizar Criocirugía ----- | 67 |
| Material necesario para realizar Criocirugía ----- | 68 |
| Técnicas utilizadas para la aplicación de Criocirugía ----- | 71 |
| <i>Enfriamiento por rocío ("spray")</i> ----- | 71 |
| <i>Crioprobo</i> ----- | 72 |
| <i>Hisopo</i> ----- | 72 |
| <i>Nieve carbónica</i> ----- | 72 |

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

| | |
|---------------------------------|-----------|
| Problema | 74 |
| Hipótesis | 74 |
| Objetivos | 75 |
| Justificación | 75 |
| Diseño del estudio | 76 |

RESULTADOS Y GRAFICAS

| | |
|---------------------------|------------|
| Resultados | 82 |
| Conclusiones | 99 |
| Comentarios | 101 |
| Iconografía | 103 |
| Anexos | 110 |
| Bibliografía | 115 |

TRATAMIENTO DE QUERATOSIS ACTINICAS

CON 5 FLUOROURACILO

COMBINADO CON CRIOCIRUGIA

PRIMERA PARTE

GENERALIDADES

El sol y la piel

La piel es el órgano que en mayor medida ejerce la función de barrera con el medio ambiente, hallándose por lo tanto sometida a los efectos que los diversos componentes atmosféricos ejercen sobre los seres vivos. Uno de estos efectos es el producido por la radiación ultravioleta (RUV), la cual es más activa biológicamente cuando es superior a 300 nanómetros. Ocasiona gran variedad de respuestas en la piel de los humanos, animales y diversos sistemas acuáticos. ¹

La radiación lumínica no es emitida de manera continua, sino en forma de unidades, "quantas" o fotones que contienen diferentes y discretas cantidades de energía. Esta emanación comprende una gran gama de radiaciones que incluyen rayos infrarrojos, luz visible, rayos ultravioleta y rayos gama. Las longitudes de onda en fotobiología se expresan en unidades llamadas nanómetros (nm). Un nanómetro es igual a 10^{-9} m, equivale a una millonésima de milímetro, es decir, una billonésima de metro. ²

Debido a que en las diferentes capas de la atmósfera se van perdiendo radiaciones solares, a la superficie terrestre, y por lo tanto a nuestra piel, solo llegan aquellas comprendidas entre los 290 y 1,850 nm de longitud de onda. El total de energía solar que llega a la tierra consiste en un 32% aproximadamente de luz visible (400 a 740 nm), un 65% de luz infrarroja (740-1850 nm) y un 2-3% de luz ultravioleta (290-400 nm). Los rayos ultravioleta se dividen en rayos ultravioleta A (UVA, 400-320 nm); rayos ultravioleta B (UVB, 320-290 nm) y rayos ultravioleta C (UVC, 290-200 nm). Las radiaciones ultravioleta B son las productoras de eritema solar, y las colocadas por arriba de los 320 nm están relacionadas con problemas de fotosensibilidad. ^{2,3}

En la piel el estrato córneo, gracias a la queratina, refleja o absorbe una gran proporción de las longitudes de onda por debajo de los 300 nm, pero deja

pasar los rayos UVA y un 87% de la luz visible. La capa espinosa recibe solo pequeñas cantidades de UVC (10%), grandes cantidades de UVB, UVA y luz visible, absorbiéndose en ella un 20% de UVA y un 10% de luz visible. En el caso del estrato basal la penetración es mayor, fluctuando de un 9 a 56%. A la dermis llegan abundantes radiaciones UVA y luz visible, de las cuales sólo la luz roja llega al tejido celular subcutáneo.^{2,3}

Es en la dermis donde las radiaciones que penetran inician las reacciones fotoquímicas que producen cambios fisiológicos y reacciones anormales. La penetración y la respuesta provocada dependen de factores individuales, raciales, regionales (altitud, humedad) y estructurales (grosor de la capa córnea, cantidad y distribución de la melanina). La capa córnea de una piel negra absorbe más radiación que la de la piel blanca, razón que hace a los individuos blancos más susceptibles a alteraciones cutáneas de origen actínico. La melanina tiene las siguientes funciones: 1) filtro óptico al absorber las radiaciones; 2) transformar en calor las radiaciones; 3) captar energía que estabiliza a los radicales libres; 4) dispersar la luz; 5) proteger la parte vulnerable de los queratinocitos y, 6) responsable del bronceamiento de la piel, con lo que provee una pantalla natural en contra del daño inducido por exposiciones repetidas.^{1,2,3}

Por otro lado, la radiación UV es necesaria en condiciones normales. Como ejemplo, podemos mencionar que las radiaciones ultravioleta B (RUVB) son responsables de la producción de previtamina D3 a partir del 7-dehidrocolesterol. Sus acciones son bien conocidas a nivel intestinal, óseo y cutáneo. Los queratinocitos no sólo participan en su síntesis, sino que también constituyen un órgano blanco para la acción de esta vitamina. La 25,1-alfa-vitamina D3 a través de receptores nucleares tiene una acción como hormona tanto a nivel local, como a nivel sistémico. En los países nórdicos, donde es menor la radiación, la tasa en suero de 25-hidroxi-vitamina D3 es deficiente, con una mala absorción de calcio, lo que ocasiona osteoporosis, osteomalacia, fracturas y algunos otros padecimientos.^{1,2,3}

Los efectos negativos de la radiación ultravioleta pueden dividirse en 2 grandes grupos: agudos y crónicos.

Efectos Agudos

Los efectos agudos incluyen la quemadura solar, las reacciones de fotoalergia y fototoxicidad y alteraciones en la inmunoreactividad. Los efectos crónicos se manifiestan por daño actínico y fotocarcinogénesis.

Quemadura solar

Las radiaciones ultravioleta son capaces de producir una quemadura cutánea, reacción que resulta de una exposición excesiva, debida principalmente a rayos UVB. Se presenta por una acción directa de los fotones que interaccionan con los vasos dérmicos induciendo vasodilatación, y por la producción de mediadores (prostaglandinas) formados por la combinación de la radiación solar con cromóforos de la epidermis, los cuales se filtran a la dermis.^{1,2,3}

El cuadro general de la reacción aguda de la piel a la luz ultravioleta se caracteriza clínicamente por: a) la presencia de un eritema inmediato que dura aproximadamente 30 minutos y desaparece, ocasionado por una reacción vascular secundaria al calentamiento de la piel; b) eritema tardío que aparece entre las primeras 2-6 horas, llegando a su máximo entre las 10 y 24 horas; c) pigmentación directa por acción de la radiación UVA sobre la capa basal. Se debe a cambios en la melanina ya existente, es visible pocos en minutos y desaparece en 6-8 horas. Se trata más bien de una redistribución de melanosomas en la epidermis; d) pigmentación indirecta, también producida por radiación UVA, se debe a formación de nuevo pigmento, el cual es visible después de tres o cuatro días. Por histopatología se detecta, -por la puesta en marcha de los procesos

reparativos en respuesta a la desintegración de las células epidérmicas, la presencia de hiperqueratosis, acantosis, vasodilatación, edema dérmico y endotelial, infiltración celular de neutrófilos y monocitos, degranulación de mastocitos, lesión y disminución de las células de Langerhans y de los melanocitos, (y por lo tanto de la barrera carcinogénica). Estos cambios intracelulares se inician a partir de las 3 primeras horas de haberse expuesto y pueden durar de 3 a 5 días. (Figura 1)^{1,2,3}

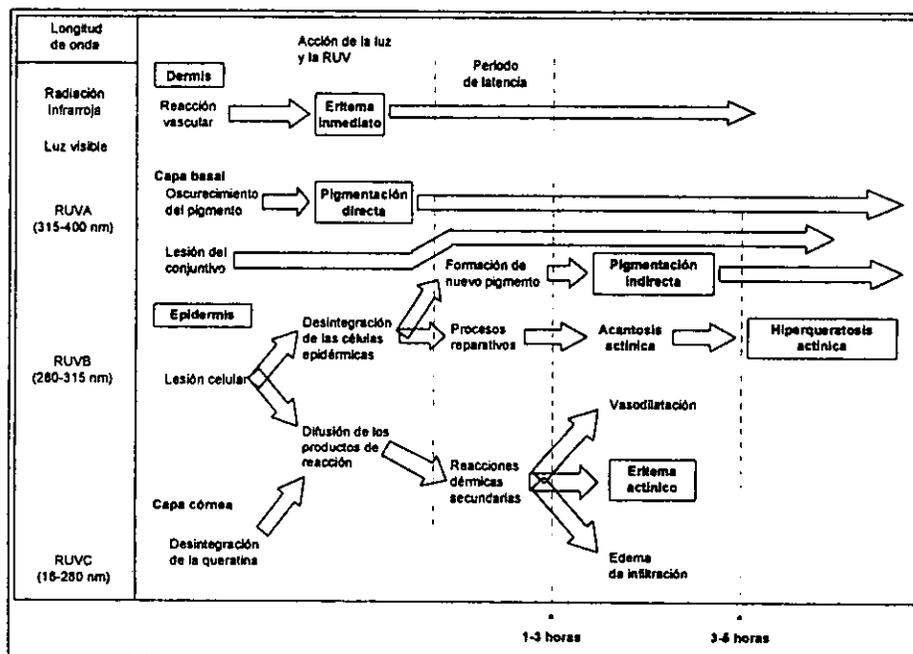


Figura 1

Fenómenos que se producen en la piel por acción de la radiación ultravioleta. (Tomado de Abad I. Alteraciones cutáneas por radiaciones del espectro electromagnético. Piel 1994, vol. 9, 21-29).

Las radiaciones ultravioleta son capaces de producir también distintos cuadros dermatológicos, ya sea en forma aislada o asociados a distintos problemas metabólicos. Entre ellos es importante destacar a la Erupción polimorfa lumínica, las reacciones Fototóxicas o Fotoalérgicas, Porfirias e Hidroa vacuniforme. También debe recordarse que la radiación ultravioleta puede empeorar o desencadenar diferentes dermatosis como el Herpes simple, Lupus eritematoso, Dermatomiositis, Dermatitis atópica, Pénfigo vulgar, Líquen plano actínico, Pelagra, etc.^{1,2,3}

Fotosensibilidad

La fotosensibilidad puede definirse de muchas maneras. La más aceptada es la que señala que se trata de una reacción anormal o adversa a la energía de la luz ultravioleta y/o de la luz visible. Estas reacciones se dividen en fototóxicas y fotoalérgicas (Epstein 1939, Burckhardt 1941). Las reacciones fototóxicas no dependen de mecanismos inmunológicos, mientras que las fotoalérgicas sí dependen de ello. El mecanismo de acción de estos fenómenos es diferente en cada grupo. El fotosensibilizante más la energía de la luz se asocian y producen un estado de excitación; en el caso de la fototoxicidad hay transferencia de dicha energía y/o formación de radicales libres, de peróxidos y de calor, los cuales alteran a las membranas celular y nuclear, produciendo daños importantes. En el caso de la fotoalergia, después de provocarse la excitación se forman radicales libres y/o un hapteno nuevo que se combina con una proteína y desarrolla una sensibilización por células inmunocompetentes, lo que favorece una interacción entre estas células y el fotoantígeno, provocando daño celular.²

La lista de agentes fototóxicos es cada día más grande. Entre los principales se encuentran: tetraciclinas, ácido nalidíxico, doxiciclinas, furocumarinas (esencia de lima, cítricos, psoralenos), colorantes (eosina, fluoresceína, azul de metileno), sulfonamidas, sulfonilureas, tiazidas, fenotiazinas, clordiazepóxido, griseofulvina, alquitrán de hulla y derivados, aguas de colonia, perfumes, bergamota, sulfuro de cadmio, etc. Los agentes fotoalérgicos incluyen: salicilamidas halogenadas, ácido para-amino benzoico, cloroquinas, contraceptivos orales, aceites esenciales que se incluyen en numerosos perfumes, Musk ambrette (presente en muchas lociones para después de afeitar), benzofenonas, ciclamatos, piroxicam, ajo, algunos antihistamínicos, psicofármacos, antisépticos urinarios, sulfonamidas, hexaclorofeno, anéstesicos locales, blanqueadores oftálmicos, etc.²

Crónicos

Tanto las radiaciones UVB como las UVA desempeñan una función en el desarrollo del fotoenvejecimiento. A diferencia de las dermatosis antes señaladas, estos efectos tienen lugar en casi todos los individuos, aunque sean más intensos y precoces en las personas de piel clara que en las de piel oscura.^{1,4,5}

La agresión solar permanente se hace extensa y conduce a alteraciones crónicas de la piel que se manifiestan clínicamente de manera subrepticia con arrugas finas o gruesas, léntigo simple, poiquilodermia, efélides y telangiectasias. Todos tienen una gran relevancia estética y social en forma secundaria. De mayor trascendencia médica que el fotoenvejecimiento es el efecto que las radiaciones ultravioleta tienen en la producción de lesiones precancerosas, o bien de cáncer cutáneo. Por histopatología se observan: forma y tamaño celular variables, atrofia de la epidermis, degeneración de fibras elásticas (consecuencia del depósito de lisozimas), y del tejido conectivo; disminución en el número de melanocitos, fibroblastos, células de Langerhans, mastocitos; y atipia nuclear ocasional. Por inmunohistoquímica se ha corroborado que en este tipo de piel dañada en forma crónica por el sol la colágena insoluble disminuye y la concentración de elastina está aumentada. Las radiaciones responsables del daño actínico crónico y el cáncer cutáneo son las UVB.^{1,2,3,4}

Por acción de la radiación UV se generan también radicales libres. Estos son átomos o moléculas con un electrón impar. Son muy inestables y reaccionan violentamente. Son mediadores primarios o secundarios de las reacciones celulares de oxidación. Los radicales oxigenados, como por ejemplo aniones superóxido, radicales hidroxilo y peróxido de hidrógeno, son generados en todos los procesos aeróbicos celulares como productos normales del metabolismo, ocurriendo esto en organelos intracelulares y en los componentes solubles del

citoplasma. Algunos factores ambientales como la radiación ultravioleta y algunos fármacos incrementan los niveles de estos radicales en la piel. Los radicales libres interactúan con proteínas, enzimas y lípidos dañando la membrana celular, rompen las cadenas de ácido desoxiribonucleico (ADN) y destruyen a las coenzimas del nucleólo, formando productos tóxicos. (Figura 2)^{1,2,4,5}

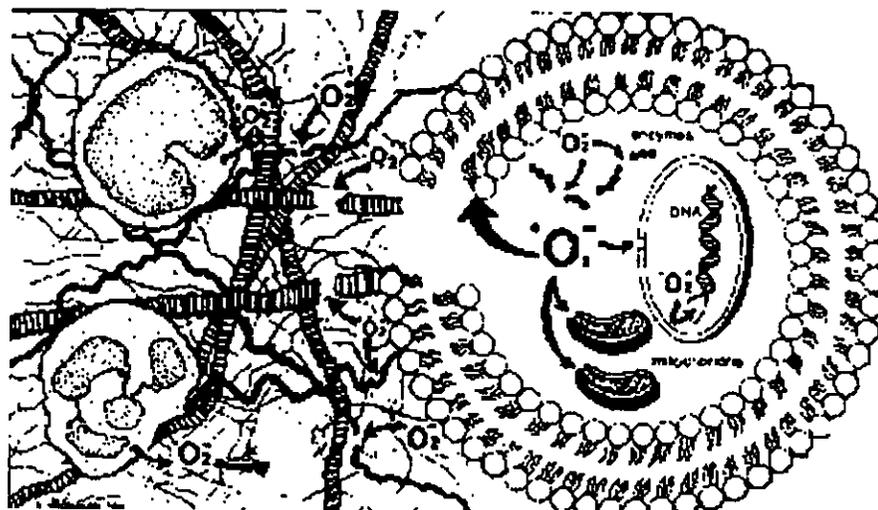


Figura 2

Esquema que muestra el mecanismo molecular por el cual se liberan radicales libres de oxígeno

(Tomado de Yaar M., Gilchrist B. Cellular and molecular mechanisms of cutaneous aging. J Dermatol Surg Oncol 1990; 16: 915-922).

Las reacciones que producen los radicales libres pueden evitarse mediante el empleo de antioxidantes tales como alfa-tocoferol, beta caroteno, ácido ascórbico y también con enzimas protectoras como la superóxido dismutasa, catalasas, y peroxidasa glutation.^{4,5}

Depleción de la capa de ozono. Su relación con neoplasias

El ozono (oxígeno triatómico O_3) es un protector solar ambiental ya que funciona no sólo como filtro para energía solar por abajo de los 285 nm, sino que

también absorbe grandes cantidades de rayos UVB, pero no los UVA, ni de la luz visible. Se encuentra en pequeñas cantidades a una altura entre 15 y 35 km sobre el nivel del mar, y se forma por la acción de los rayos UVC sobre el oxígeno molecular atmosférico. En algunos sitios de trabajo puede identificarse alrededor de los equipos eléctricos de alto voltaje, y alrededor de los dispositivos productores de ozono para la purificación del aire y agua. También es un oxidante importante del aire urbano contaminado. La capa de ozono es más delgada en el ecuador y más gruesa en los polos. Varía siendo más espesa a finales del invierno y alcanzando un mínimo de espesor al final del verano y principios del otoño. La integridad de esta capa está en peligro por la creciente emisión a la atmósfera de óxidos de nitrógeno y fluorocarbonos.^{1,2,3}

Se ha demostrado que se supera en un 5%, e incluso más, el máximo permitido de emisión de los distintos tipos de clorofluorocarbonos (CFC) que destruyen la capa de ozono, los cuales poseen diferentes tiempos medios de permanencia en la atmósfera: CFC-11, 74 años; CFC-12, 110 años; CFC-113, 90 años. Una molécula de CFC destruye 100 de ozono estratosférico. Aproximadamente éste decrece, en los últimos 20 años, del 2 al 3% anual, principalmente en los meses de invierno y un poco más en el hemisferio norte. Algunos agentes anestésicos, como el halotano contribuyen también a su destrucción. El defecto actual de la capa de ozono es de 23 millones de km². Esto equivale al 30% de la parte emergida de la tierra (equivalente a la superficie de Rusia, Mongolia y China).^{1,3,6}

Los epidemiólogos han detectado que la disminución del ozono perjudica a grandes masas de población, y cada pequeño aumento en la depleción representa un gran riesgo. El aumento de los carcinomas de piel es generalizado, y los efectos perjudiciales se derivan de la combinación de radiación ultravioleta A y B.^{1,3,6}

La radiación UVB constituye el 0.05% de la luz solar terrestre. Son parcialmente filtradas por la capa de ozono, y se ha calculado que por cada 1% de incremento en la radiación UVB el cáncer cutáneo aumenta de 1.0- a 2.8% en el lapso de un año. La incidencia aumenta proporcionalmente con la disminución de la latitud.^{1,3}

Los tumores de la piel no melánicos se presentan en aproximadamente un 4% de la población, y en un 5-20% a los 70 años. Por cada 1% en la depleción de ozono se incrementan los carcinomas basocelulares en un 4.6%; los carcinomas epidermoides en un 2.7% y el melanoma maligno en un 0.6%. Este último en los Estados Unidos de Norteamérica aumenta a un ritmo del 2 al 4% anual, lo que se considera como un problema grave, hasta el punto de compararse los tumores asociados a la depleción de ozono con el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida.^{1,3}

La mortalidad por cáncer de piel es realmente mayor que lo considerado. La radiación UV es un factor de riesgo. No hay que olvidar la participación, aunque las dosis sean mínimas, de la radiación UV emitida por las lámparas fluorescentes y las lámparas atrapa-insectos empleadas en algunos locales.^{1,3}

Alteraciones inmunológicas provocadas por la radiación ultravioleta

La piel, el sistema nervioso central y el sistema inmunológico proceden de ancestros embrionarios comunes. Esto supone que durante toda nuestra vida estos tres sistemas van a mantener relaciones estrechas. Es lógico, por lo tanto, suponer que las alteraciones provocadas en la piel por el exceso en la exposición a la radiación solar vayan a repercutir cuando menos en el comportamiento del sistema inmunológico. Este, a su vez, reaccionará a la agresión lumínica poniendo en marcha una serie de mecanismos destructivos (defensivos) y reparativos que conforman parte de la denominada **Respuesta Biológica frente a la Agresión**.

^{1,3,5,6}

Uno de los efectos epidérmicos más relevantes del daño inmunológico por RUVB es la disminución de las células de Langerhans en un 20-50%. Se ha sugerido que la desaparición de estas células se debe a las acciones tóxicas celulares provocadas, tanto por el exceso de radicales libres, como por la acción del **Factor de Necrosis Tumoral Alfa**. Teniendo en cuenta el papel que tienen estas células en los procesos de presentación antigénica que acontecen durante el inicio de respuestas inmunológicas T específicas, esta depleción debe repercutir en el estado de inmunocompetencia del huésped afectado. Así, existen datos demostrativos de que las pieles expuestas al sol son menos susceptibles a desarrollar fenómenos de hipersensibilidad retardada, lo que claramente indica las alteraciones de la respuesta específica a la regulación celular. Igualmente se observan fenómenos de supresión sistémica de la actividad de los linfocitos CD4, y de las respuestas celulares T dependientes al contacto con diversos alergen^{os}.^{1,3,4,5,6,7,8}

Para algunos autores estos hechos están relacionados con la aparición de macrófagos presentadores de antígeno que ejercen funciones supresoras y cuya misión sería la de amortiguar, en lo posible, el exceso de reactividad inmune inflamatoria cutánea puesta en marcha por el estímulo lumínico mediante la secreción de factores supresores entre los que destaca el **Factor Beta Transformante del Crecimiento** para eliminar posibles aberraciones celulares que favorezcan el desarrollo de cáncer cutáneo.^{1,3,4,5,6,7,8}

Durante la **Fase Defensiva** son atraídas células al foco inflamatorio. Se forma entonces un infiltrado inflamatorio característico del daño por radiación ultravioleta. Se liberan citocinas con actividad quimiotáctica (interleucinas 1 y 8) segregadas por el queratinocito estimulado por RUV, y se produce ácido cis-urocánico el cual provoca la liberación del **Factor de necrosis tumoral alfa**. Igualmente la presencia de interleucina 1 conduce al establecimiento definitivo del eritema inducido por la liberación de prostaglandinas por las células alrededor del

área afectada. Una vez constituido el infiltrado inflamatorio, sus células realizan funciones defensivas a través de la producción de citocinas (**Factor de necrosis tumoral alfa**) y de radicales libres de oxígeno, dotados ambos de capacidad destructiva tisular que alcanza también a las células de Langerhans. En este mecanismo citotóxico desempeña un papel igualmente importante el **Factor hematopoyético estimulante de las colonias granulocito/monocito**, que es también segregado por los queratinocitos en respuesta a estimulación por RUVB, y que actúa a través de la estimulación del metabolismo oxidativo de los neutrófilos del infiltrado inflamatorio. Todos estos eventos de reactividad inmunológica tienen la finalidad de eliminar a las células que provocaron esta respuesta. La sustitución de las células de Langerhans por macrófagos supresores responsables de la aparición de células T supresoras productoras de **Factor beta transformante del crecimiento** produce una desactivación de células T cooperadoras, con la subsecuente falta de producción de **Interferon gama** y la ausencia concomitante de una respuesta al proceso de regulación celular.^{6,7}

Se debe señalar que mientras para la mayoría de los autores la disminución en el número de células de Langerhans es la principal causa involucrada en estos fenómenos, los nuevos conocimientos sobre los mecanismos que operan en el control de la respuesta inmune sugieren que la supresión activa por el **Factor beta transformante del crecimiento** de la actividad de las células T cooperadoras desempeña el papel más importante. En apoyo a estos datos están otros estudios que demuestran cómo la radiación UV induce la producción de interleucina 10 por parte de los queratinocitos expuestos. Como ya se sabe, la interleucina 10 es un inhibidor natural de la respuesta inmune celular.^{6,7}

En 1983 De Fabo y colaboradores encontraron que el ácido cis-urocánico es un medidor de la inmunosupresión inducida por la radiación UV. Este ácido se produce normalmente en la piel y en el hígado por acción de la histidasa sobre la L-histidina contenida en la filagrina del estrato córneo. En el hígado prosigue su

metabolismo al actuar la uroconasa, en tanto que en la piel, al faltar esta enzima, se acumula en la capa córnea, y se transforma por la radiación UV en isómeros *trans*-y *cis* que ejercen un efecto inmunosupresor sistémico, que junto con la **Fase Defensiva** favorece el desarrollo de tumores.^{6,7}

Una vez producido el daño tisular, la respuesta biológica va a poner en marcha la denominada **Fase Reparativa** en la cual el sistema inmune va a ejercer un doble papel esencial: por una parte promoviendo la aparición de los fenómenos de hiperplasia tisular y por otra, intercalando mecanismos inmunosupresores capaces de frenar el daño cutáneo provocado por la estimulación crónica del sistema inmune por la RUV. Durante este proceso las células del compartimiento inmunológico segregan una serie de factores de crecimiento dotados de actividad proliferativa y diferenciadora sobre algunas células epidérmicas. En esta etapa el **Factor beta transformante del crecimiento** desarrolla sus acciones, bien a través de la inducción de la producción de otros factores de crecimiento (**Factor de crecimiento epidérmico, Factor de crecimiento derivado de las plaquetas, Factor básico de crecimiento fibroblástico**); regulando la actividad del **Factor de necrosis tumoral alfa**; inhibiendo la producción de interleucina 2, o bien, induciendo angiogénesis. La finalidad de estos eventos es facilitar la reparación del daño tisular causado por la liberación de radicales libres, etc. Es claro el efecto inhibitorio del **Factor beta transformante** sobre la producción de peróxidos. Sin embargo, esta liberación de **Factor beta** realizada con fines reparativos se ve acompañada por los efectos inmunosupresores del mismo que, junto con la disminución de las células de Langerhans van a completar el cuadro típico de inmunocompromiso característico de la exposición crónica a la RUV.^{1,3,5,6,7}

En resumen, parece claro que la radiación UV provoca un cuadro de inmunosupresión, tanto localizada como sistémica, que afecta fundamentalmente a los sistemas de inmunidad celular, y que se manifiesta clínicamente por trastornos en la aparición de fenómenos de hipersensibilidad de contacto e hipersensibilidad retardada en respuesta a diversos antígenos.⁶

Fotocarcinogénesis experimental y humana

La fotocarcinogénesis es un proceso continuo, acumulativo, que se inicia con la primera exposición solar y continua con cada exposición subsecuente. Roffo, en 1939 determinó que el efecto carcinogénico de las radiaciones ultravioleta depende del rango comprendido entre los 290-320 nm. Posteriormente Staberg en 1983, Kligman en 1985, Van Weelden y colaboradores en 1990 realizaron estudios con ratones y postularon que la exposición solar diaria daña los mecanismos de reparación e incrementan el efecto carcinogénico. Aunque el mecanismo preciso aún se desconoce, se han propuesto varias teorías: disminución en la capacidad de reparación del ADN dañado, disminución en la cantidad de melanocitos, etc.⁹

El proceso tumoral secuencial se da en múltiples etapas en las cuales una serie de acontecimientos genéticos y epigenéticos emergen sobre un grupo celular específico que escapa al mecanismo normal de control de crecimiento. Los elementos principales que intervienen en estos acontecimientos son los oncogenes y los genes supresores tumorales. Los oncogenes desarrollan sus efectos sobre la transformación neoplásica, mientras que los genes supresores tienen un efecto bloqueador esencial sobre tal transformación. Como ejemplo puede mencionarse al oncogen *Ha-ras* relacionado con el Xeroderma pigmentoso, que ya ha sido detectado y confirmado. Un candidato potencial que puede funcionar como un gen supresor es el *c-Ha-ras*. También se ha comprobado que el cáncer no surge inmediatamente después de la exposición a los carcinógenos físicos o químicos. Los oncogenes *ras* transformados por la radiación UV pueden permanecer latentes durante largos periodos de tiempo. (Figura 3)^{5,7,8}

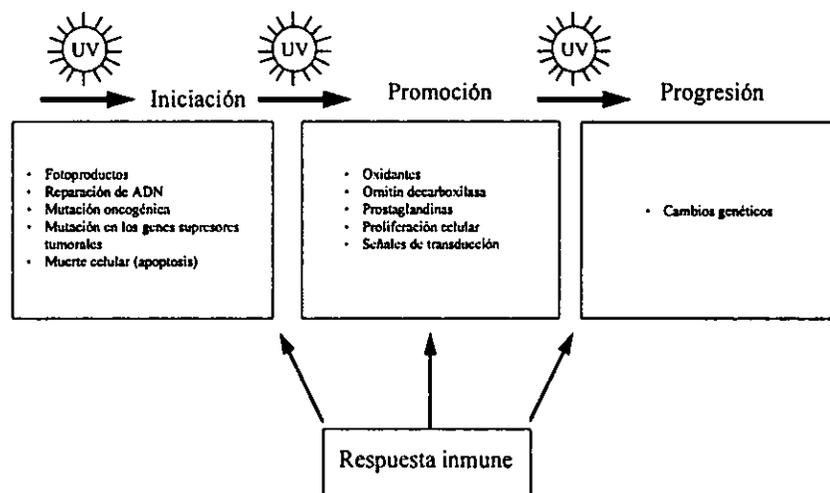


Figura 3

Eventos relacionados con la fotocarcinogénesis.

(Tomado de Callen J Bickers D, Moy R. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*, 1997, 36; 650-653).

El desarrollo de neoplasias involucra tres pasos distintos: iniciación, promoción y conversión maligna.

La iniciación es el evento relacionado con la inducción de mutación permanente en el ADN de células blanco (en este caso el queratinocito). Esta mutación afecta al protooncogen *ras* y/o al gen supresor tumoral P53. Inicialmente una célula no es maligna, pero falla al responder a señales para finalizar una diferenciación o proliferación imperfectas. Esta célula alterada y su progenie tumoral expresan una irreconocible capacidad antigénica lo que favorece el desarrollo celular anormal.⁹

La RUVB es un conocido iniciador tumoral. Esto ocurre por la producción de fotones o energía específica por las bases de timidina en el ADN, resultando en uniones cruzadas con residuos de timidina adjunta. Estos dímeros de timidina no son traducibles. La excisión defectuosa en la reparación del dímero resulta en puntos de mutación, la cual no es letal y ocurre en un sólo gen, afectando la proliferación o la diferenciación final. La activación de genes transformados (oncogenes) por la mutación es de gran interés. En ratones el oncogen *C-ras* es el

disparador para que se inicie la carcinogénesis. En seres humanos se ha observado que en queratosis actínicas hay formas amplificadas de este oncogen.^{8,9}

La promoción es un estado intermedio. La célula transformada no desarrolla cáncer a menos que sea expuesta en forma repetitiva a agentes como los promotores (antralina, benzoilo, etc.) que pueden ser físicos o químicos con efectos proinflamatorios, pero que por ellos mismos no son necesariamente carcinogénicos. Persiste la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores tumorales. Se observa un selectivo sobrecrecimiento clonal de la población celular iniciada. Ziegler demostró que la quemadura solar provoca la expansión clonal de células con proteína P53 mutada hacia queratosis actínicas. Si se perpetúa esta exposición se puede desarrollar un Carcinoma Epidermoide en un porcentaje que varía de 0.25 a 20% para una lesión en el curso de un año. Por lo tanto, la luz UV actúa como iniciador y promotor de cáncer cutáneo. (Figura 4)⁹

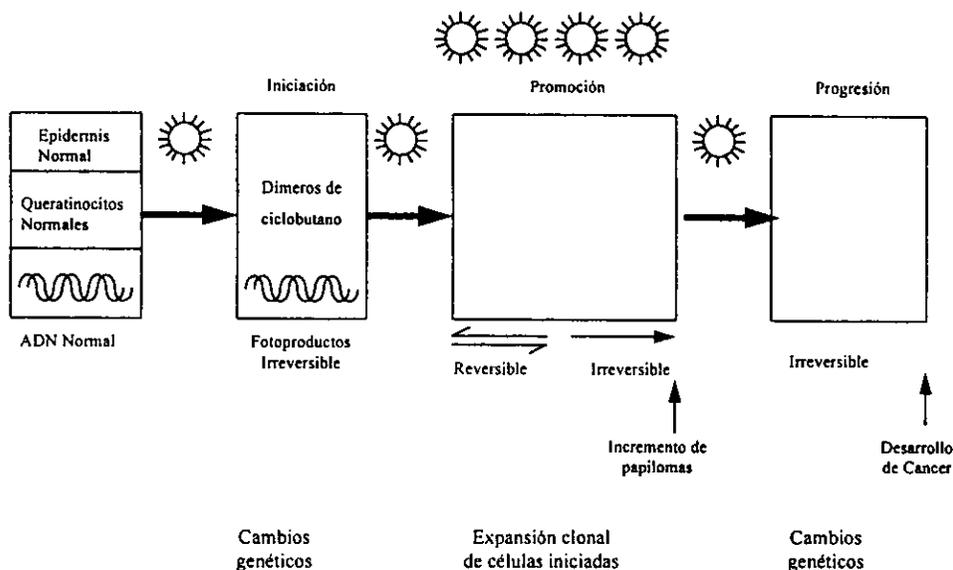


Figura 4

Pasos involucrados en la fotocarcinogénesis

(Tomado de Callen J, Bickers D Moy L. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*, 1997, 36: 650-653).

El mecanismo exacto de transformación tumoral es poco entendido, pero en ratones hay evidencias de que el daño genético en el proto-oncogen *C-ras* es el paso de iniciación de conversión *in vivo*.⁹

En estudios sobre cultivos humanos y en animales se ha observado que es durante la fase G-2 del ciclo celular (inicio de la mitosis, figura 5) donde ocurre la respuesta anormal a la radiación UV, caracterizada por lesión persistente sobre las cromátides en el sitio de timina-guanina. Hay una doble formación de bases timina o citosina en los sitios de dipirimidina. Estos efectos de la radiación ultravioleta son influenciados por la intensidad, duración y frecuencia de las exposiciones.¹⁰

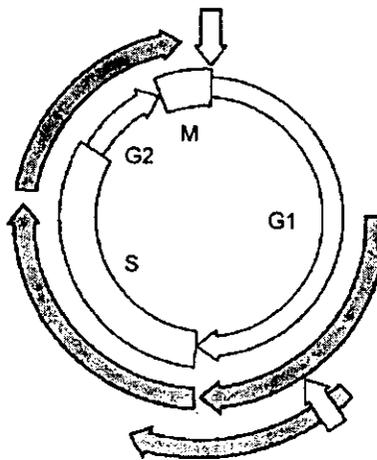


Figura 5

*Esquema que ilustra las fases del ciclo celular en los mamíferos.
(Tomado de Puig L. Antioncogenes, proteínas supresoras y ciclo celular. Implicaciones en dermatología oncológica. Piel 1995,10: 8-10).*

Proteína P 53

El gen P53 (gen supresor tumoral) fue descrito en 1979. Se localiza en el brazo corto del cromosoma 17. Codifica a una fosfoproteína nuclear de 53 kd (P53) unida a un gran antígeno (SV40+). Regula la transcripción de un conjunto

de genes no caracterizados aún en su totalidad. Actúa en forma de oligómeros que se unen a una secuencia específica del ADN y que también pueden interaccionar con otros factores proteínicos implicados en la regulación de la transcripción y en la replicación del ADN. Como consecuencia de esto, la actividad del ciclo celular se detiene en la fase G1 (final de la mitosis e inicio de la síntesis de ADN) y se induce la muerte por apoptosis (nombre general con que se conoce a la muerte celular fisiológica, genéticamente programada, causada por la activación de un programa suicida dependiente de energía presente en los organismos multicelulares). Se previene que una célula entre en la fase S (síntesis de nuevo ADN). Actúa como un potente supresor de una incontrolada división celular. En las células se eleva la concentración y la actividad de la proteína P53 por un mecanismo transcripcional en respuesta a la exposición a agentes que dañan el ADN, como por ejemplo la radiación UVB, por incapacidad para reparar los dímeros de pirimidina antes de la replicación del ADN. Ello permite que entren en acción los mecanismos responsables de reparar el ADN antes de que inicie su duplicación. Se evita así la aparición de dos células hijas portadoras de mutaciones. Las células que sufren lesiones en su genoma son eliminadas por apoptosis, por lo tanto la proteína P53 es el guardián al servicio del mantenimiento de la integridad celular génica, con una función supresora en el desarrollo de tumores. Su vida a media es corta (de 20 a 30 minutos) y su concentración nuclear es baja, por lo tanto, es muy difícil detectarla en tejidos normales utilizando métodos de inmunohistoquímica convencional. La delección, mutación, o ambas del gen P53 produce una proteína P53 alterada, que tiene una vida media intracelular prolongada y estable. Se acumula en el núcleo y es entonces cuando puede ser detectada mediante inmunohistoquímica. Se visualiza principalmente en el núcleo de las células del estrato basal como una tinción negra-gris. La inmunoreactividad de la proteína P53 puede ser considerada un indicador indirecto de posible mutación genética. Las mutaciones en el gen P53 también se observan en diversos tipos de malignidad humana, incluyendo pulmón, colon, esófago, mama, hígado, cerebro, tejido hematopoyético y sistema retículoendotelial. El Carcinoma Epidermoide inducido por radiaciones UV

contiene mutaciones específicas en el gen P53 (90%). Esto sustenta la hipótesis de que el cáncer cutáneo es el resultado de mutaciones producidas por RUV.^{10,11,12,13}

La mayoría de las QA contienen mutaciones clonales de P53, causando la presencia de apoptosis y dando a estas células alteradas la capacidad selectiva de un crecimiento excesivo en respuesta a una exposición repetitiva a radiación UVB, favoreciendo su progresión hacia un Carcinoma epidermoide. Por inmunohistoquímica Cambell y colaboradores observaron positividad de la proteína P53 en un 58.6% de Carcinomas epidermoides. McGregor y colaboradores observaron de un 46 a 60% en el Carcinoma basocelular, mientras que Shea y colaboradores un 83% en esta misma neoplasia. Esto depende tanto del ácido como de la tinción utilizada. Observaron también un 28.6% de positividad en Enfermedad de Bowen y 13.3% en lesiones displásicas. Si es positiva en piel adyacente normal representa una transformación neoplásica invasiva. Cambell concluyó que esto refleja, una vez más, el conocimiento de que la radiación UVB es carcinogénica.

La proteína P16, descrita por Serrano y colaboradores 1993, es codificada por un antioncogen que interviene directamente en la regulación del ciclo celular, y cuya implicación potencial oncológica podría incluso superar a la de la proteína P53. Se localiza en el brazo corto del cromosoma 9 y se une a la ciclina D/CDK4, cuya actividad impulsa al ciclo celular hacia la mitosis, y la inhibe. Permanece en investigación, ya que se desconoce aún mucho sobre ella.^{10,11}

Todos los eventos señalados con anterioridad, aislados o en conjunto, conllevan a la formación de lesiones precancerosas como las Queratosis actínicas, motivo de estudio de esta tesis, cuyas características principales se describirán a continuación, en forma más específica.

QUERATOSIS ACTINICAS

Definición

Las Queratosis actínicas (QA) son neoformaciones epidérmicas ásperas, escamosas, bien circunscritas, que se desarrollan en las regiones descubiertas de la piel bajo la influencia de las radiaciones ultravioleta. Su frecuencia varía según la susceptibilidad cutánea a dichas radiaciones, con clara relación con el color de la piel y la capacidad para bronceado, y según la ocupación y latitud geográfica. De ahí su predominio en individuos que están más expuestos al sol durante muchos años sin utilizar protección adecuada, fundamentalmente aquellos de piel y ojos claros, con cabello rubio, y en diversos grupos ocupacionales: campesinos, pescadores, marineros y otras actividades al aire libre.^{14,15}

Se les conoce desde hace más de 75 años, y se les clasifica como precancerosas porque aproximadamente un 10-20% de ellas se transforma en Carcinoma de células escamosas invasor (se calcula una conversión de 1 a 2.4/1000 por año, por lesión). Por su comportamiento biológico se les considera neoplasias intraepidérmicas.^{14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26}

El nombre de QA fué propuesto por el Comité de Nomenclaturas de la Academia Americana de Dermatología y Sifilografía en 1959. Los sinónimos con los que se les conoce son: queratosis solares, queratosis seniles ó queratomas.^{15,16}

Epidemiología

En la literatura se comunica un predominio del sexo masculino. La edad de presentación más frecuente es entre los 50 y 70 años. Su distribución es cosmopolita, afectando principalmente a personas de piel blanca. Su frecuencia en la consulta dermatológica de nuestro país, es aproximadamente de 0.54 a

6.2% (Arenas, 1996); encontrándose dentro de las 20 dermatosis más frecuentes. En algunos otros países o regiones con importante radiación solar este porcentaje se incrementa hasta un 11-25%, y en lugares como Australia estas cifras aumentan hasta un 40-60%.^{14,15,23,24,26,27}

La latitud geográfica influye en la presentación de las QA, reportándose una mayor incidencia en las regiones cercanas al ecuador. La ocupación y las actividades recreativas tienen también gran influencia en su aparición, ya que se ha comprobado que las personas que trabajan al aire libre tienen 2 ó 3 veces más riesgo de desarrollar QA. Las tasas de incidencia aumentan en forma proporcional conforme aumenta la exposición al sol.^{14,22,28}

Etiología y patogénesis

Existen diferentes teorías acerca de como se induce la formación de QA. La primera de ellas, propuesta por Dubreuilh en 1907, involucra a las radiaciones ultravioleta, principalmente UVB (290-320 nm). Posteriormente Mackie y Mc Govern (1958) y Pinkus (1966) proponen un efecto solar directo sobre epidermis e indirecto sobre dermis. Estas radiaciones actúan como carcinógenos, iniciando la formación tumoral en una sola célula, la cual se multiplica posteriormente mediante la formación de dímeros de pirimidina (timina) y de uniones cruzadas entre las proteínas del ADN, con ruptura posterior de dichas uniones, y modificación de las bases mediante la producción de radicales libres de oxígeno y la biosíntesis de poliaminas, todo lo cual conduce a la formación de una clona especial de células que forman las QA. Esta es la teoría más aceptada. (Figura 6)

^{9, 16,24,26,27}

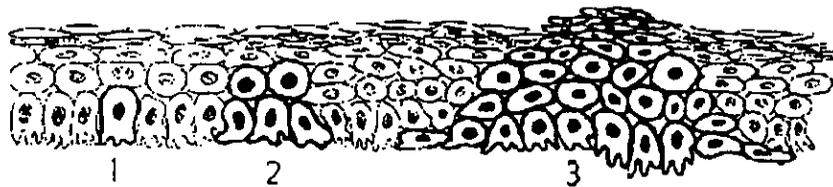


Figura 6

*Diagrama que ilustra los estadios de desarrollo de una Queratosis Actínica.
(Tomado de Pinkus H, Mehregan S. A guide to Dermatohistopathology, 1976).*

La influencia del factor hereditario en la susceptibilidad para desarrollar esta dermatosis puede ser de tipo directo o indirecto. En forma directa actúa induciendo inestabilidad en las cadenas del ADN epidérmico (con la posterior aparición de los cambios especificados con anterioridad) de tal manera que pacientes con Albinismo, Xeroderma pigmentoso, Síndrome de Rothmund-Thomson, Síndrome de Bloom y Síndrome de Cockayne desarrollan QA a temprana edad. En forma indirecta a través de un determinado tipo de piel, con escaso pigmento protector, con el subsecuente incremento en la sensibilidad hacia las radiaciones ultravioleta.^{14, 24, 26}

La variabilidad humana en la tendencia a desarrollar estos cambios cutáneos es considerable. Esta diversidad se basa en gran medida en el contenido inherente de melanina (principal absorbente de las radiaciones solares) de la piel no expuesta habitualmente a la luz solar -color constitutivo- y en la capacidad genética de la piel para oscurecerse o broncearse en áreas fotoexpuestas en respuesta a la radiación ultravioleta -color facultativo-. La historia cuidadosa de la reacción de cada persona a la exposición al sol (tendencia a la quemadura solar y capacidad para bronceado) permite al médico clasificar a los pacientes según tipos cutáneos (Clasificación de Fitzpatrick, 1979) y por lo tanto, es capaz de estimar el riesgo relativo de desarrollo de los cambios agudos y crónicos relacionados con la exposición a rayos ultravioleta (Tabla 1). Existe una población normal de piel blanca con riesgo especialmente elevado, que posee escasa tolerancia a la luz del sol (piel tipo I). Con frecuencia se trata de sujetos de

piel clara, con pelo rojo o rubio, ojos azules y efélides, quienes se broncean con dificultad. La identificación de este subgrupo señala a personas que deben utilizar medidas protectoras adicionales. Los sujetos morenos (piel tipo IV) por el contrario, tienen escasa o nula respuesta a quemadura solar, desarrollando un rápido bronceado y sólo requieren protección solar auxiliar ocasional. ^{2,14,24}

Fototipos Cutáneos

| Tipo de piel | Sensibilidad a la radiación Ultravioleta | Historia de quemadura y bronceado |
|---------------------|---|--|
| I | Muy sensible | Siempre se quema Nunca broncea |
| II | Muy sensible | Habitualmente se quema Broncea con dificultad |
| III | Sensible | En ocasiones quemadura leve Broncea moderadamente |
| IV | Moderadamente sensible | Rara vez se quema Broncea con facilidad |
| V | Mínimamente sensible | Muy raramente se quema Broncea muy fácilmente |
| VI | Insensible | Nunca se quema Broncea intensamente |

Tabla 1.

*Clasificación de fototipos cutáneos según Fitzpatrick.
(Tomado de Fitzpatrick T. Dermatología en Medicina General, 1988).*

Con respecto al papel que juega el sistema inmune en esta patología, las teorías más relevantes y actuales fueron descritas ya en páginas previas. Kripke, Daynes y colaboradores han desarrollado un modelo animal sobre fotocarcinogénesis con el que demuestran que los rayos UVB pueden inducir un estado selectivo de inmunosupresión que permite la aparición y persistencia de tumores cutáneos. La exposición a esa radiación en estos animales parece interferir en el procesamiento de antígenos por parte de las células de Langerhans, y las células T supresoras llevan a un estado de tolerancia inmune con daño a los linfocitos T cooperadores. Algunos otros autores proponen la inducción del crecimiento celular anormal por inactivación del gen

inmunosupresor de la proteína P 53, cuyas acciones ya fueron señaladas en páginas previas.^{8 9,10,14,22,26}

Se ha estudiado también a las células de Langerhans debido a su importancia en la vigilancia inmune. Hay informes de que éstas se encuentran disminuídas en el Carcinoma epidermoide, en el Carcinoma basocelular, en el Melanoma maligno y en lesiones precancerosas. En estos tumores las células son más redondas, tienen dendritas cortas (o pueden no tener) y se tiñen en forma irregular en comparación con las de la epidermis no involucrada. Estas alteraciones parecen tener significado inmunológico. Weimar y colaboradores señalan que en estos casos los pacientes no pueden ser sensibilizados a dinitroclorobenceno, mostrando una respuesta alterada de hipersensibilidad retardada a cierto número de antígenos intradérmicos, así como a mitógenos. El número de células disminuye con la edad y son menos numerosas en piel con fotodaño. También disminuyen en la carcinogénesis química, y de esta forma podrían desempeñar un papel en la formación de tumores en este contexto.

6,7,8,14,26

Durante la evolución hacia carcinomas cutáneos y en lesiones precancerosas se han observado cambios antigénicos. No hay microglobulina B₂, un componente del sistema de Antígenos leucocitarios humanos (HLA) que es normal hallar en la superficie de células sanas, en algunos tumores benignos, como por ejemplo Papilomas y Queratoacantomas; así como en estados proliferativos benignos como la Psoriasis. Así mismo, se ha detectado que a medida que una lesión evoluciona de una hiperplasia benigna a un estadio premaligno o a un carcinoma manifiesto hay una pérdida progresiva de los antígenos de Pénfigo y Penfigoide ampollar. El antígeno de Pénfigo por lo general se pierde primero. La pérdida de estos antígenos se correlaciona con el grado de anaplasia y es probable que, así como la ausencia de la microglobulina B₂, refleje una falta de diferenciación celular, con pérdida de la barrera carcinogénica, y que esto desempeñe un papel en el desarrollo de tumores.^{14,26}

Podemos concluir que la inmunosupresión y el daño directo al ADN epidérmico inducidos por radiación ultravioleta favorecen la fotocarcinógenesis, y que estos efectos son importantes para el desarrollo de QA.^{14,26}

Características clínicas

Topografía

La mayoría de las lesiones (80%) se localizan en cara, de la que afectan principalmente dorso nasal, mejillas, frente, pabellones auriculares y piel cabelluda en personas sin pelo en esa área. Le siguen en frecuencia antebrazos por sus caras postero-externas y dorso de manos.^{14,15,16,21,23,24,26,27}

Morfología

Pueden ser lesiones únicas, o múltiples. Son bien circunscritas, con un color que varía entre eritemato-violáceo, café, incluso gris o negro. Su tamaño también es variable, fluctuando desde milímetros hasta 1 - 2 cm, a veces incluso hasta 3 cm, pero esto último es raro. En su superficie puede encontrarse una escama gruesa, irregular, adherente, que se reconoce mejor por palpación que por inspección. Puede observarse infiltración leve. A menudo son asintomáticas, aunque ocasionalmente producen prurito o irritación local. Son generalmente planas, raramente elevadas, dependiendo de la cantidad de queratina acumulada. En algunas ocasiones parecen cuernos cutáneos. Clínicamente se les clasifica como plano-pigmentadas, atróficas e hipertróficas.^{14,15,16,21,23,24,26,27}

La variedad plano-pigmentada fue descrita en 1968. Es más frecuente en cara. Generalmente las lesiones miden más de 1 cm. Exhiben diferentes tonalidades de coloraciones pigmentadas; su superficie es lisa, o ligeramente escamosa. Crece en forma excéntrica. (Fotografía 1).^{21,24}

Fotografía 1

Paciente con Queratosi actínicas variedad plano-pigmentada.

En la variedad hipertrófica la superficie se encuentra elevada y cubierta de gruesa escama.²⁴

La variedad atrófica es difícil de distinguir clínicamente de las lesiones de Lupus eritematoso cutáneo, sobre todo cuando se trata de lesiones pequeñas, de color salmón más que eritematosas, con leve atrofia, y con la escama firmemente adherida. Una coloración más eritematosa y uniforme y la atrofia pronunciada permiten hacer la distinción con Lupus cutáneo.^{21,24}

En 1994 Suchniak y colaboradores describieron una nueva variedad a la cual denominaron Queratosi actínica hiperqueratósica proliferativa, poco frecuente, de localización en dorso de manos, muñecas y antebrazos, menores de 1 cm , con un gran potencial para desarrollar un Carcinoma epidermoide (50%), y cuyo diagnóstico definitivo es básicamente por histopatología.²⁸

Histopatología

Los queratinocitos muestran desorganización en su arquitectura (Fotografías 2 y 3). Su forma y tamaño son variables. Son menos basófilos de lo normal y la apariencia de sus núcleos es atípica, principalmente a nivel de los estratos basal y espinoso. Los nucleolos son prominentes. En algunas ocasiones se observan en epidermis atrofia, hiperqueratosis con paraqueratosis y acantosis en forma alterna (Fotografía 4), degeneración hidrópica de la capa basal y disqueratosis. El estrato granuloso muestra algunas áreas en blanco, o puede estar ausente. La dermis exhibe degeneración basofílica y un infiltrado crónico inflamatorio constituido principalmente por células mononucleares (Fotografía 5). Se describen 5 variantes histológicas: hipertrófica, atrófica, bowenoide, acantolítica y pigmentada. ^{20,21,24,26,,29}

Fotografía 2

Imagen histológica en donde se observa desorganización en la arquitectura de los queratinocitos (10x).

Fotografía 3

A mayor aumento, desorganización en los queratinocitos de la capa basal (20x).

Fotografía 4

Atrofia, degeneración hidrópica de la capa basal, e infiltrado inflamatorio (4x).

Fotografía 5

Se observa degeneración basofílica de la colágena e infiltrado inflamatorio crónico (4x).

En el tipo hipertrófico la hiperqueratosis es pronunciada y suele mezclarse con áreas de paraqueratosis. Puede haber papilomatosis leve o moderada. Las células del estrato espinoso varían en tamaño, y su disposición es desordenada. En algunas se observa pleomorfismo y atipia de los núcleos, los cuales son grandes, irregulares e hiper cromáticos. Los núcleos de las células de la capa basal se encuentran agrupados. Puede haber disqueratosis.^{21,24}

La queratosis actínica liquenoide es una variante en la que se observa atipia nuclear, acantosis e hiperqueratosis irregulares, degeneración por licuefacción de las células de la capa basal y un infiltrado en banda adyacente a la epidermis. En la dermis superior se detectan estructuras homogéneas, eosinofílicas o cuerpos de Civatte. Se advierte gran similitud con el Líquen plano y la Queratosis liquenoide benigna.^{21,24}

El tipo atrófico muestra hiperqueratosis leve. La epidermis está adelgazada y carece de crestas. Las atipias predominan en la capa basal, en donde se observan células con núcleos grandes, hipercromáticos, muy próximos entre sí. La capa basal prolifera en la dermis como brotes y estructuras ductales. Puede envolver como un manto a la parte superior de los folículos pilosebáceos y conductos sudoríparos.^{21,24}

La queratosis actínica Bowenoide se parece a la Enfermedad de Bowen. Como en ésta, la epidermis muestra desorden y agrupamiento de núcleos, así como disqueratosis y atipia celular.^{21,24}

La variedad acantolítica muestra, por arriba de las células atípicas de la capa basal, hendiduras o lagunas similares a las de la Enfermedad de Darier. Estos espacios se forman como resultado de los cambios anaplásicos de la epidermis que provocan disqueratosis y desaparición de los puentes intercelulares. Pueden contener algunas células acantolíticas. Por encima de las hendiduras la epidermis exhibe distintos grados de atipia. Las células anaplásicas de ésta última con frecuencia se extienden hacia la dermis superior a modo de brotes o estructuras ductales cortas.^{21,24}

En la variedad pigmentada, la melanina es excesiva, sobre todo en la capa de células basales. Algunas veces los queratinocitos que se encuentran arriba también están pigmentados. Hay melanófagos en la dermis superficial, así como un infiltrado inflamatorio crónico, denso, constituido por algunas células plasmáticas y linfocitos y degeneración basofílica.^{21,24,30}

En la queratosis actínica hiperqueratósica proliferativa la epidermis muestra marcada hiperqueratosis con paraqueratosis, extensión de la epidermis a través de los folículos hacia la dermis, gran atipia celular, y un moderado infiltrado inflamatorio.²⁸

Diagnóstico

Se basa en las características clínicas de topografía y morfología. Habitualmente no es necesario la realización de un estudio histológico para corroboración, sin embargo, en los casos dudosos sí está indicado la realización del mismo para detectar una posible transformación maligna, por ejemplo en lesiones muy abultadas, inflamadas, infiltradas, sangrantes, con pigmentación y bordes irregulares, mayores de 2 cm, con áreas de necrosis.^{14,15,16,23,24,26,27}

Diagnóstico diferencial clínico

Debe hacerse en base al interrogatorio (tiempo de evolución, antecedentes de exposición a diversos agentes, etc.) y teniendo muy en cuenta las características de topografía y morfología con las siguientes entidades: Queratosis seborreicas, Queratosis por hidrocarburos, Queratosis por trauma crónico, Queratosis arsenicales, Lupus eritematoso discoide, Carcinomas espinoso y basocelular, Verrugas virales y Cuerno cutáneo.^{14,16,21,24,27}

Diagnóstico diferencial histológico

Debe hacerse principalmente con:

Carcinoma espinocelular.- En esta neoplasia hay agregados de células parecidas a las del estrato espinoso atípicas en dermis papilar, y no en continuidad con la epidermis suprayacente, así como disqueratosis y proliferación desordenada de la epidermis (Kerl). Para otros autores (Ackerman) una lesión que no alcanza la dermis reticular es una QA.^{14,21,24}

Lupus eritematoso.- La variante atrófica es similar a esta entidad, ya que los dos cuadros muestran aplanamiento de la epidermis, si bien el lupus exhibe vacuolización de la capa basal y las QA solo atipia. Se requieren otros hallazgos tales como el taponamiento folicular y el infiltrado perianexial en focos para hacer el diagnóstico definitivo.^{14,21,24}

La queratosis actínica liquenoide puede ser semejante a la **Queratosis liquenoide benigna** por presentar un infiltrado inflamatorio liquenoide. En ésta última se observa una disolución más que atipia de las células basales, como ocurre en el líquen plano.^{14,21,24}

Enfermedad de Bowen.- En esta patología, la epidermis muestra hiperqueratosis con paraqueratosis, acantosis y papilomatosis leve. Las células se encuentran en desorden, son atípicas, con núcleos hipercromáticos grandes y algunas muestran queratinización atípica. En dermis superficial se observa un infiltrado inflamatorio crónico moderado que incluso abarca la zona del infundíbulo folicular y los conductos sebáceos. La zona basal se encuentra intacta. La QA bowenoide muestra muchos de estos cambios, solo que es más pequeña.

La QA pigmentada puede parecer un **Léntigo maligno**, en particular si la melanina se localiza en los melanocitos. Sin embargo, en éste último el aplanamiento de la epidermis es mayor, y se advierte gran incremento de melanocitos atípicos, pero no de los queratinocitos basales.^{14,21,24}

Evolución y pronóstico

Las QA no tratadas pueden seguir uno de estos tres comportamientos biológicos: evolucionar hacia Carcinoma espinocelular (10-20%), persistir por tiempo indefinido, o involucionar en forma espontánea en personas con inmunidad

normal, aunque no existen estudios de seguimiento a largo plazo para corroborar esto último.^{14,15,16,17,19,22,24,25,26,27}

El pronóstico es difícil de establecer. La mayoría de los autores coincide en que los porcentajes de curación no son constantes, por lo que el seguimiento de estos pacientes debe ser por tiempo indefinido para detectar posibles recidivas y/o transformación maligna.^{14, 17,19,22,24,25,26,27}

Tratamiento

Es necesario para el dermatólogo conocer la gran variedad de modalidades terapéuticas, tanto médicas como quirúrgicas, que existen en la actualidad para lograr su erradicación. El método seleccionado depende de algunos aspectos, tales como: tamaño, localización y número de lesiones; tratamientos previos y cambios en el patrón de crecimiento; de tal manera que podemos subdividir los tratamientos existentes en la actualidad de la siguiente forma:

1.- Quirúrgico

- a) Excisión
- b) Curetaje
- c) Electrocirugía
- d) Dermoabrasión
- e) Criocirugía

2.- No Quirúrgico

- a) Quimioterapia:
 - Acido tricloroacético
 - Masoprocol
 - Solución de Jessner
 - 5-Fluorouracilo

3.- Tratamientos en investigación

- a) Alfa-hidroxiácidos
- b) Retinoides tópicos y sistémicos
- c) Interferón alfa por vía tópica
- d) Cirugía con rayo láser

4.- Terapias Combinadas

- a) 5- FU y Alfa-hidroxiácidos
- b) 5-FU, Acido folínico e Interferon alfa
- c) 5-FU e Isotretinoín
- d) 5-FU y Criocirugía

Tratamiento Quirúrgico

La **extirpación quirúrgica** está indicada sólo si el dermatólogo piensa que el resultado cosmético justifica el procedimiento, o ante duda diagnóstica. El **Curetaje** se utiliza para remover lesiones con abundante queratina en su superficie, teniendo la ventaja de proporcionar muestra de tejido para estudio histológico. La **Electrocirugía** puede usarse como complemento del curetaje, o en forma aislada, no siendo muy recomendable, ya que sólo destruye tejido anormal de epidermis y puede dejar una cicatriz antiestética. La **Dermoabrasión** es un procedimiento aún mucho más agresivo, con las ventajas y desventajas ya conocidas, indicada en el caso de múltiples lesiones con mucha queratina localizadas principalmente en piel cabelluda alopecica. La **Criocirugía** es la modalidad quirúrgica más utilizada para este tipo de lesiones, comentándose posteriormente sus indicaciones, ventajas y desventajas.^{14,15,18,23,24,25,27}

Tratamiento no Quirúrgico

El **Acido tricloroacético (CC13.COOH)** se presenta en forma de cristales incoloros, de olor fuerte. Es soluble en agua, alcohol, agua oxigenada, xilol,

benceno y otros solventes orgánicos. Se prepara por oxidación del cloral o bien por cloración del ácido acético. La ventaja de este ácido es que aplicado sobre la piel provoca en pocos segundos una zona blanquecina que permite delimitar su aplicación a un sector cutáneo o mucoso determinado. Fue utilizado por primera vez por Muschietti en 1935, en Argentina. Sus efectos son cáusticos, bactericidas y hemostáticos. Se ha utilizado con éxito en el tratamiento de Verrugas planas y virales, Queratosis seborreicas, Molusco contagioso, Xantelasma, Nevos rubí y arácnico, Telangiectasias, Angiomas planos, Quistes de milium, Enfermedad de Fordyce y QA. A concentraciones del 30 y 35% (dependiendo de la cantidad de cristales mezclados con agua destilada) ha probado ser efectivo en el tratamiento de las QA. Actúa precipitando las proteínas epidérmicas y ocasionando necrosis de 3 a 5 mm de profundidad, tanto de células normales como de células sospechosas. Su poder destructivo depende no sólo del grado de dilución, sino también de la cantidad utilizada y de la presión ejercida en cada toque. Una vez efectuada la coagulación de proteínas el daño está hecho y es irreversible. Cuando la coagulación se produce sobre las capas más superficiales de la epidermis, con escasa repercusión dérmica, se considera que es una acción exfoliante, que se manifiesta clínicamente por una descamación acelerada. Si la acción coagulante es más profunda y abarca todo el espesor epidérmico, incluyendo sectores de la dermis papilar, se está en presencia de un efecto cáustico, que provoca una intensa descamación acompañada de una acentuada reacción inflamatoria. Puede ocasionar cicatrices queloides o hipertróficas que pueden alterar o no la función anatómica de un órgano, o dejar un defecto cosmético en la cara.^{31,32}

El **Masoprocol** (ácido meso-nordihidroguararético) proviene de la planta llamada *Larrea divariacata*. Es un medicamento que inhibe a la 5-lipooxigenasa, con potentes propiedades antimicrobianas y antitumorales. La evidencia muestra actividad importante como antiinductor y antipromotor tumoral, mediante la inactivación de radicales libres de oxígeno. Utilizado por vía tópica en el tratamiento de las QA produce su desaparición en un 70%. Sus efectos

secundarios son edema, eritema, prurito, sangrado, descamación y dolor. Se presenta en forma de crema al 10%. Desafortunadamente en nuestro país aún no contamos con este medicamento.³³

La **solución de Jessner** (resorcinol 14 gr, ácido salicílico 14 gr. ácido láctico al 85%-14 c.c. y etanol 95°- c.b.p.) con la aplicación posterior de **ácido tricloroacético** al 35% como quimioexfoliante es otra modalidad terapéutica que se ha utilizado. La solución de Jessner fué formulada por el Dr. Max Jessner en 1920. También se le conoce con los nombres de *Peeling de Combe* y *Solución de Horvath*. Su función es la de coagular proteínas en la superficie cutánea y provocar, además queratolisis. Por estas propiedades se ha utilizado para el tratamiento de Psoriasis, Dermatitis seborreica, Dermatitis crónica e incluso Acné, ya que remueve el estrato córneo alterado y destruye porciones de epidermis y dermis papilar al romper los puentes intercelulares y destruir la función de barrera de la piel. Para el tratamiento de QA se ha usado en combinación con ácido tricloroacético con la finalidad de incrementar el efecto queratolítico del mismo, y disminuir de esa forma su concentración y toxicidad, obteniendo en forma secundaria un efecto cosmético benéfico en piel con fotodaño. Sus ventajas sobre otros fármacos son las siguientes: 1) se requiere sólo de una aplicación; 2) el período de recuperación es muy rápido (7-10 días) y, 3) los efectos secundarios son menores. Una de sus desventajas es que en QA con mucha queratina no se observa buena respuesta con la aplicación única de esta solución, y se requiere de tratamientos coadyuvantes, como por ejemplo la Criocirugía. Además, con esta preparación no se puede tratar en una sola sesión toda la superficie afectada; debe ser por zonas; y debe evitarse el aplicarlo en piel cabelluda o cuello, ya que éstas son áreas que cicatrizan lentamente. Sus efectos secundarios son hiperpigmentación, eritema prolongado (hasta 3 meses), infección agregada por virus del Herpes simple tipo I y la formación de cicatrices hipertróficas. Debe ser aplicado cada 6 o 9 meses. Es una alternativa actual y vigente para el tratamiento de QA.³⁴

El **5 Fluorouracilo (5-FU)** es un fármaco antineoplásico perteneciente al grupo de los antimetabolitos, análogo de la pirimidina.^{35,36,37,38,39}

Fué sintetizado por Heidelberger y Duschinsky en 1957. En 1962 Falkson y Schulz reportaron un caso clínico en donde el paciente presentó disminución de múltiples QA después de la administración sistémica de 5-FU para tratamiento de cáncer visceral. Ese mismo año Klein, Dillaha y colaboradores describieron los efectos citotóxicos selectivos del 5-FU tópico, y lo introdujeron al arsenal terapéutico de los dermatólogos. Estos mismos autores utilizaron concentraciones al 20% y aún mayores. Posteriormente se disminuyó tal concentración hasta utilizar porcentajes al 1 y 5%. Peniche en 1968 publicó una comunicación preliminar con los resultados clínicos e histológicos observados en 32 pacientes con lesiones de cáncer cutáneo. En este trabajo valoró los resultados obtenidos después de 4 años de experiencia en el tratamiento tópico con 5-FU en pacientes con QA, Epitelioma basocelular y Queratoacantoma.^{35,36,37}

Características físicas y químicas del 5-Fluorouracilo

Es una sustancia blanca, soluble en agua, cristalina, estable en solución a temperatura ambiente por varios meses, precipitándose bajo refrigeración.^{37,38}

Este medicamento tiene un punto de fusión de $283 \pm 20^{\circ}\text{C}$. Su fórmula química es $\text{C}_4 \text{H}_3 \text{NF}_2 \text{O}_2$ y su nombre químico es 5-fluoro-2,4, (1H,3H) pirimidinediona. Su peso molecular es de 130.08. Tiene pues la misma fórmula estructural que el uracilo natural, siendo su única diferencia la sustitución de un átomo de hidrógeno en posición 5 por un átomo de Flúor. (Figura 7)^{36,37,38}

FORMULA ESTRUCTURAL DEL 5 FLUOROURACILO

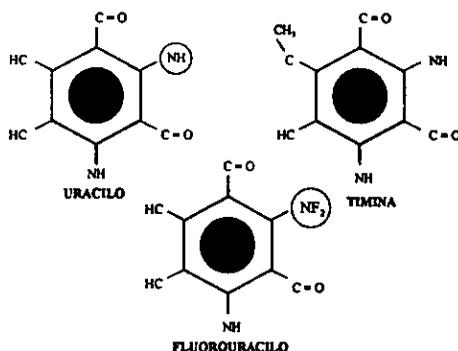


Figura 7

Tomado de Katzung B. *Farmacología básica y clínica*. 1994; 978-979.

Mecanismo de acción

El 5-FU impide la formación y utilización de la timina (constituyente del ADN) mediante la formación de un metabolito denominado 5-Fluoro-2-desoxiuridina-5 monofosfato, el cual forma un complejo ternario uniéndose por covalencia a la timidilato sintetasa, enzima responsable de la síntesis de timina- y a su cofactor N⁵,10-metilenetetrahidrofolato, bloqueando su acción e inhibiendo de este modo la producción de ADN. Así mismo, el 5-FU, en forma de 5-fluorouridina, puede ser incorporado dentro del ARN, dando una forma aberrante del mismo. Todo lo anterior produce alteraciones a nivel de la división y crecimiento celular, formando husos patológicos con ruptura de cromosomas, disminuyendo notablemente el índice de mitosis, lo cual no es compatible con la sobrevivencia y la célula muere.^{14,24,35,36,37,38,39}

Datos farmacocinéticos

Absorción

Las células que se encuentran en estadios forzados de crecimiento absorben el 5-FU en abundancia.² Waldford y colaboradores suponen que la acción específica del 5-FU sobre los cánceres cutáneos se debe a la tasa de

absorción del mismo, siendo más elevado a nivel de las zonas afectadas que en la piel sana vecina. Los mismos autores han podido demostrar que el 5-FU no modifica el estado de la piel normal. El porcentaje de absorción cutánea, luego de la aplicación tópica es de 6 a 10%, cantidad demasiado pequeña para producir efectos colaterales. Cuando se administra por vía sistémica se distribuye en la mucosa intestinal, en la médula ósea, en el hígado, y a través de la barrera hematoencefálica.^{35,37,38}

Metabolismo y Eliminación

El 5-FU se metaboliza fundamentalmente en el hígado, así como en otros parénquimas, exceptuando el bazo. Alcanza concentraciones plasmáticas de 0.1 a 1.0 microgramos y su vida media es de 10 a 20 minutos.^{35,37,38}

Las dos primeras etapas de la degradación transcurren en forma análoga a las del uracilo. La sustancia es primero reducida a dihidrofluorouracilo y después hidrolizada en ácido alfa-fluoro-beta-ureido-propiónico. El 5-FU y sus metabolitos son eliminados parcialmente por orina (15%) y en parte por el aire expirado (60%).^{35,37,38}

Indicaciones para el uso de 5-FU

Goette se apoyó en sus resultados y observaciones para proponer la siguiente clasificación:^{35,36,37,38,40}

A) Excelentes resultados

- | | |
|-------------------------------|--|
| 1.- Dermatosis precancerosas: | Queratosis actínicas. Eritroplasia de Queyrat. Queilitis actínica. |
| 2.- Tumores malignos: | Epitelioma basocelular superficial. |
| 3.- Tumores benignos: | Queratoacantoma. |

B) Buenos resultados

- | | |
|----------------------------|---|
| 1.- Lesiones precancerosas | Radiodermatitis. Xeroderma pigmentoso. Papulosis Bowenoide. |
| 2.- Tumores malignos | Enfermedad de Bowen. |
| 3.- Dermatosis | Poroqueratosis de Mibelli. |

C) Regulares resultados

- | | |
|----------------------|----------------------------------|
| 1.- Tumores malignos | Síndrome de nevos basocelulares. |
| 2.- Tumores benignos | Verrugas planas. |

D) Malos resultados

- | | |
|----------------------|---|
| 1.- Tumores malignos | Micosis fungoide. Carcinoma metastásico. Epitelioma Basocelular morfeiforme. Léntigo maligno. Enfermedad de Paget extramamaria. |
|----------------------|---|

Dada su acción específica sobre los tumores cutáneos, el 5-FU permite el descubrimiento precoz de lesiones infraclínicas (fenómeno de marcación), y por ello su valor es innegable.^{14,35,37}

Dillaha recalcó que la queratina alterada sobre estas lesiones retiene el ungüento y permite una intensa y prolongada acumulación del agente en esa área. Manifestó además que, aunque se obtiene la resolución completa, se podría esperar que el 5-FU no destruya todas las neoplasias en profundidad, por lo tanto las recurrencias deben ser esperadas.³⁷

Las QA tratadas con 5-FU evolucionan de una manera característica, pudiendo establecerse cuatro fases:

- 1.- Fase de inflamación temprana:** Se presenta 3 - 4 días posterior al inicio del tratamiento y se caracteriza por la presencia de eritema leve o moderado.

- 2.- **Fase de inflamación severa:** Caracterizada clínicamente por la presencia de eritema, edema, ardor, escozor y exudación serosa. (Fotografía 6)

- 3.- **Fase de desintegración de la lesión:** Manifestada por erosión y/o ulceración, vesiculación, inflamación severa, incomodidad, dolor, costras, escara y necrosis. (Fotografía 7)

- 4.- **Fase de remisión:** En esta etapa hay restablecimiento total, con eritema e hiperpigmentación residual de duración variable. (Fotografía 8)^{35,37}

Fotografía 6

Fase de inflamación severa.

Fotografía 7

Fase de desintegración de la lesión.

Fotografía 8

Fase de remisión.

Estos eventos marcan el índice de eficacia terapéutica, y su ausencia anuncia el fracaso del tratamiento, el cual dura en promedio entre 3 y 6 semanas (hasta obtener una adecuada necrosis), dependiendo de la extensión, severidad y localización de las lesiones. El proceso cicatrizal habitualmente está terminado entre 1 y 2 meses.^{35,37}

Se recomienda la aplicación diaria del medicamento por las noches, utilizando por el día un protector solar, advirtiendo al paciente la posibilidad que aparezcan los efectos arriba señalados en mayor o menor grado.³⁷

Para disminuir la intensidad de la Dermatitis irritativa se han utilizado varios esquemas de tratamiento. Uno de ellos es el propuesto por Pearlman en 1991, quien estudió 11 pacientes con múltiples QA de localización en cara, aplicando 5-FU 2 veces al día, un solo día a la semana, durante 6-9 semanas, obteniendo un 86% de curación.⁴¹

Más recientemente, Epstein (1998) utilizó nuevamente ciclos de 5-FU en pulsos intermitentes para tratar QA con la finalidad de disminuir las molestias y efectos secundarios. Valoró a 13 pacientes quienes se aplicaron 5-FU 2 veces al día 1 solo día a la semana durante 10 semanas. Los resultados fueron desilusionadores: sólo 2 de 13 pacientes mostraron un buen resultado, 2 sólo moderada mejoría, 3 de ellos muy leve y 6 ninguna.⁴²

Contraindicaciones para el uso de 5-FU

El 5-FU está rigurosamente contraindicado durante el embarazo y en el período de lactancia. No debe emplearse en lesiones ulceradas y sangrantes por el peligro de absorción rápida y presentación de efectos colaterales propios de los antimetabolitos, y en pacientes con sensibilización previa a este medicamento.^{35,37,38}

Efectos secundarios

El principal efecto secundario que se presenta con la aplicación de 5 FU es la dermatitis irritativa, -señalada previamente- la cual varía de moderada a severa, requiriendo de un manejo especial, el cual se comentará más adelante.^{35,36,37,38}

Otro de los efectos secundarios que con mayor frecuencia se observa en los pacientes es la hiperpigmentación residual. Etiológicamente se podría concluir que ésta representa solamente cambios post-inflamatorios secundarios al tratamiento. En algunos casos un componente fototóxico es el responsable de la hiperpigmentación.^{35,36,37,38}

Un evento infrecuente es la presencia de dermatitis por contacto al vehículo del 5-FU. Ebner sospechó alergia al 5-FU, lo cual se comprobó mediante la aplicación de pruebas epicutáneas.^{35,36,37,38}

Algunos autores han informado de la presencia de fotosensibilidad e incremento de la irritación temprana en sitios expuestos al sol sobre los cuales se ha aplicado este medicamento. Otros autores encontraron, por el contrario, que el medicamento actúa como una sustancia fotoprotectora con un alcance hasta de 340 nm.^{35,36,37,38}

Con menor frecuencia se han reportado como efectos secundarios onicolisis, luego de la administración sistémica o tópica oclusiva; onicodistrofia, después de la aplicación para psoriasis ungueal; cicatrización hipertrófica y fisuras, cuando se aplica en pecho y espalda para el tratamiento de Carcinoma basocelular superficial; alopecia con patrón masculino, estomatitis, esófagitis, diarrea, náusea, vómito, sangrado gastro-intestinal, fotofobia, anorexia, ataxia cerebelosa y confusión mental cuando se administra por vía sistémica; perfigoide buloso, dermatitis seborreica, erupción máculo-papular, urticaria, anemia, leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, y alteraciones renales.^{35,36,37,38}

Reacciones adversas

La aplicación inadecuada del ungüento alrededor de los párpados se manifiesta por irritación conjuntival y erosión corneal. Se han observado eritema y costras cuando se aplica éste medicamento cerca de la boca, así como erosión de los labios.^{35,36,37,38}

Precauciones al prescribir 5-FU

Las personas de tez blanca deben evitar en lo posible la exposición solar, por el riesgo de desarrollar fotosensibilización.^{35,37,38}

La absorción por parte de los folículos pilosebáceos podría producir una alopecia temporal.^{35,37,38}

Cuando la reacción es muy severa, se debe reducir la frecuencia de la aplicación, e incluso se puede interrumpir temporalmente la terapia y aplicar fomentos y pastas secantes, cremas inertes, lubricantes o corticoesteroides tópicos para aminorar la dermatitis irritativa.^{35,37,38}

Después de aplicarse el medicamento, el paciente debe lavar cuidadosamente sus manos y evitar el contacto con los ojos y las mucosas.^{35,37,38}

La superficie cutánea a tratar no debe ser superior a 500 cm² (23 x 23 cm).^{35,37,38}

Se recomienda la utilización de un protector solar por el día para disminuir las molestias del paciente y evitar una pigmentación indirecta.^{35,37,38}

En los casos de fracaso en el tratamiento, de recidivas, o de casos dudosos, es conveniente realizar una biopsia de los tejidos para excluir otro tipo de neoformación. No debe aplicarse inicialmente sobre una lesión que va a ser sometida a biopsia, pues la imagen histológica puede modificarse.^{35,37,38}

Interacción con otros medicamentos

No se conocen en la forma tópica. Cuando se administra por vía sistémica junto con Leuovorín cálcico, se incrementa su toxicidad.^{37,38}

Presentación comercial

En nuestro país el 5-FU se encuentra en 2 presentaciones para su utilización. La primera de ellas en forma de crema, en tubo de aluminio de 20 gr. con una concentración al 5%, y la segunda en ampulas de 10 ml conteniendo 250 gr. del fármaco, utilizándose en esta forma para el tratamiento paliativo de carcinoma de mama, colon, recto, estómago y páncreas. El paciente no debe

recibir más de 800 mg/día.¹⁹ En algunas ocasiones se ha usado esta presentación para aplicación intralesional en pacientes con Carcinoma basocelular.^{37,38}

Miller y colaboradores en 1997 utilizaron un gel inyectable intralesional de 5-FU (30 mg/ml) con epinefrina a dosis de 0.1 mg/ml y colágena de bovino purificada, 1 vez a la semana por 6 semanas para tratar carcinomas basocelulares superficiales en 106 pacientes con buenos resultados, con desaparición total de las lesiones en 3 meses.⁴³

Efectos histológicos del 5-FU sobre piel normal

En 1965 Simmonds confirmó las conclusiones previas en cuanto a que este fármaco no afecta la piel normal. Sin embargo Zelickson, en 1975 objetó dicha afirmación demostrando con microscopia electrónica cambios leves en los queratinocitos, observando alteraciones en las mitocondrias, en el aparato de Golgi, retículo endoplásmico, así como en los espacios extracelulares. Se demostró además la presencia de vacuolas citoplásmicas. Todas estas alteraciones revirtieron al finalizar la aplicación del medicamento.^{35,36,37}

Efectos histológicos del 5-FU sobre Queratosis actínicas

El primer cambio encontrado es un edema en la capa de células basales, con zonas de anaplasia. Estos fenómenos se extienden gradualmente afectando al estrato de células espinosas. Dichas células muestran agrandamiento de sus núcleos y un proceso parecido a la acantólisis por encima y alrededor de las células epiteliales afectadas. La respuesta inflamatoria mononuclear se encuentra en la parte superior de la dermis. Posteriormente las células epidérmicas se separan de la dermis dejando una ulceración superficial cubierta por un coágulo y en ese momento el infiltrado mononuclear en dermis es abundante.^{35,36,37}

Tratamientos aún en investigación

Con respecto a los **Alfa-hidroxiácidos** utilizados en esta patología, constituyen un arma más dentro del arsenal terapéutico del dermatólogo. Aunque tienen una diversidad de aplicaciones, las publicaciones en la literatura son escasas y sólo reflejan la experiencia del propio autor en la mayoría de los casos. El mecanismo de acción exacto es hasta el momento desconocido, sin embargo se ha especulado que se debe a la inhibición de enzimas involucradas en la formación de puentes iónicos, con la subsecuente disminución de las fuerzas de cohesión de los queratinocitos por arriba del estrato granuloso. El estrato córneo se descama en 24 hrs. Disminuye el número de desmosomas y se dispersan acúmulos de melanina, los núcleos de la capa basal se observan más uniformes. En dermis se incrementa la concentración de glucosaminoglicanos, la calidad de las fibras elásticas y la densidad de la colágena. En QA se han utilizado el **ácido glicólico** al 70%, y el **ácido pirúvico** al 50% hasta obtener blanqueamiento de las mismas, lo cual tarda unas semanas.^{44,45}

Los Retinoides, principalmente en su forma tópica, también han sido utilizados para tratar las QA. El ácido retinoico es la forma ácida de la vitamina A. Es insoluble en agua pero soluble en muchos solventes orgánicos. Es susceptible a la oxidación y a la formación de ésteres, particularmente cuando se expone a la luz. Aplicado localmente el ácido retinoico se mantiene en la epidermis, con menos del 10% de penetración en la circulación. Las pequeñas cantidades absorbidas después de su aplicación local son metabolizadas por el hígado y excretadas por la orina y bilis. La evidencia actual indica que la actividad antineoplásica de los retinoides se debe a la estimulación de la respuesta inmune celular del huésped hacia los antígenos del tumor, inhibiendo la función de la ornitín decarboxilasa en la fase G1 del ciclo celular (proliferación), induciendo así la biosíntesis de poliaminas y la síntesis de ADN, regulando la diferenciación celular. Modifican la expresión de genes por interacción con las proteincinasas y

regulan la actividad de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa en la piel de pacientes con alteraciones de la queratinización. Estabiliza a los lisosomas, incrementa la actividad de la polimerasa del ácido ribonucleico, así como las concentraciones de prostaglandina E2, AMPc y GMPc, así como la timidina en el ADN y la función de las células T. Además, los retinoides son agentes antioxidantes, ya que pueden absorber e inactivar a los radicales libres circulantes antes de que éstos interactúen con los ácidos nucleicos. Sus efectos adversos más frecuentes son el eritema y la resequedad, y en algunos casos una dermatitis por contacto. El isotretinoín es un retinoide sintético que en la actualidad está limitado al tratamiento de acné quístico severo, recalcitrante a tratamientos convencionales. El medicamento es bien absorbido, se fija fuertemente a la albúmina plasmática y tiene una vida media de 10-20 horas. La dosis es de 1-2 mg/kg. Sus efectos adversos son resequedad, prurito en piel y mucosas, cefalea, alopecia, dolores musculares y articulares, opacidad corneal y anorexia.

El Tretinoín tópico, a concentración del 0.05% se ha utilizado para erradicar lesiones en brazos, al parecer con buenos resultados, observándose disminución de la escama en las lesiones, favoreciendo de esta forma la absorción de otros fármacos (por ejemplo 5-FU) con la finalidad de obtener un rango de curación adecuado.^{46,47}

El Interferón alfa 2b en gel a dosis de 30 millones UI/gr aplicado 4 veces al día por 4 semanas también se ha empleado en esta patología. Su actividad antitumoral se debe, en primer lugar a que se une a un receptor de membrana y posteriormente, ya sea por él mismo o utilizando un segundo mensajero interactúa con el núcleo celular para inducir o suprimir la síntesis de múltiples proteínas, resultando en alteraciones del metabolismo celular. Se inhibe la proliferación celular, y se incrementa la diferenciación además, se aumenta la actividad de los macrófagos y los linfocitos CD4. Los resultados observados al tratar QA no han sido buenos, con persistencia y recidiva de lesiones, por lo tanto permanece aún en investigación.⁴⁸

La cirugía con **Rayo láser**, principalmente el de **CO₂**, es útil. Tiene una capacidad de penetración en la piel de 0.1mm. La destrucción se produce merced a la transformación en vapor de el agua de los tejidos, con lo que se obtiene un efecto de vaporización similar al que se produce con la desecación, pero con un daño térmico menos extenso. Sus ventajas son: a) la destrucción tisular es muy localizada; b) la gran hemostasia que ocasiona, (lo que permite tener una buena visibilidad); c) el escaso dolor que produce, con menor edema post-quirúrgico; d) el poder esterilizador del procedimiento, lo que disminuye el riesgo de infección; y e) la escasa tendencia a producir cicatrices hipertróficas. Por todo lo anterior, las molestias postoperatorias son menores. En tumores cutáneos es eficaz ya que permite eliminar gran número de lesiones en una sólo sesión. Se ha utilizado en Carcinomas Basocelulares superficiales múltiples. La curación se produce por segunda intención y la re-epitelización total ocurre en 2-3 semanas. No obstante el seguimiento y control es indispensable en estos casos. En QA no existen estudios con este método. Algunos autores proponen su empleo, ya que se ha utilizado en el tratamiento de Queilitis actínica, en la Enfermedad de Bowen y en la Papulosis bowenoide mostrando ser muy eficaz, con resultados estéticos excelentes. La vaporización con CO₂ permite una curación rápida. Tiene la desventaja de ser costoso, aunque es seguro, y muy útil en ciertas patologías en pacientes problema: pacientes con grandes tumores, en áreas muy vascularizadas, hipertensos o en tratamiento con anticoagulantes, portadores de marcapaso, portadores de enfermedades serotransmisibles o en lesiones de localización difícil.^{49,50}

Terapias combinadas

Entre las **terapias combinadas** se encuentran estudios preliminares utilizando **5-FU** y **alfa-hidroxiácidos**, principalmente **ácido pirúvico** al 60%, siendo una alternativa más tolerable para el paciente, con un índice de curación

de aproximadamente 75%. Permanece aún en investigación ya que hacen falta más estudios de seguimiento para valorar persistencias o recidivas.^{26,44}

Se han utilizado también **5-FU**, **ácido folínico** e **interferón alfa**, combinados, con malos resultados, presentando los pacientes un cuadro clínico parecido al de la Enfermedad injerto contra huésped por los metabolitos de los fármacos, por lo cual esta modalidad terapéutica está en desuso.⁵¹

Otros fármacos que se han utilizado son el **Isotretinoín** (Sander y colaboradores, 1997) vía oral, en 15 pacientes, a dosis de 20 mg. al día, junto con **5-FU** aplicado 2 veces al día por 21 días con buenos resultados, observándose aclaramiento y desaparición de muchas de las queratosis, pero con persistencia de algunas, debiendo hacerse estudios posteriores, ya que la dosis de isotretinoín fué arbitraria y el tiempo de seguimiento muy breve, lo que impide detectar recurrencias.⁵²

La combinación de **5-FU**, durante 15 días, seguido de **Criocirugía** (1 ciclo) ha demostrado ser muy efectiva, según un estudio preliminar realizado por Abadir y colaboradores en 1983, en donde se trataron 10 pacientes con esta modalidad terapéutica, obteniéndose muy buenos resultados, con un 90% de desaparición de las lesiones en un tiempo relativamente corto, (40 días) y con menos efectos secundarios.⁵³

Criocirugía

La Criocirugía es una modalidad terapéutica que en los últimos años ha cobrado un importante auge en la Dermatología, debido tal vez a la versatilidad de su metodología, bajo costo y sencillez de uso, además de resultar poco traumática, utilizándose en la actualidad en un gran número de padecimientos cutáneos, tanto benignos como malignos.

Definición

Técnica quirúrgica basada en la destrucción de células o tejidos patológicos no deseados por medio de elementos refrigerantes a temperaturas menores de cero, y mediante instrumentos diseñados especialmente para ello.^{54,55}

Historia de la Criocirugía

La primera referencia de que se tiene noticia, proviene de **Egipto** en el año 2,500 A. C. en donde se consideraba que el frío calmaba el dolor y reducía la inflamación. En el siglo V A. C. **Hipócrates** recomendaba la hipotermia para reducir el edema, el dolor y la hemorragia. En 1832 **Dominique Jean Larré** utilizó el frío como anestésico durante amputaciones. En 1845 **James Arnot** usó refrigeración como analgésico para neuralgias y como paliativo del dolor en pacientes terminales con cáncer. En 1895 **Linde** produce comercialmente el aire líquido y extrae a partir de éste nitrógeno líquido (NL). En ese mismo año, **Dewar** obtiene hidrógeno líquido y diseña un termo para almacenarlo y transportarlo. En 1899 **Cambell White**, en Nueva York, utiliza el aire líquido para tratar Verrugas, Nevos y tumores malignos con hisopo. En 1905 **Pusey** emplea el dióxido de carbono para aplicación de aire líquido en lesiones cutáneas. En 1950 **Allington** introduce NL en la práctica dermatológica. En 1960 **Cooper** y **Less** emplearon probos de NL para tratar el cáncer cutáneo. En 1965 **Torré** diseña el primer aparato para aplicación de NL en "spray" en Dermatología. En 1977 **Le Pivert** diseña un sistema de impedancia eléctrica para valorar el grado de congelación alcanzado. En ese mismo año se funda el **Colegio Americano de Criocirugía**.^{54,55,56}

Bases científicas de la Criocirugía

El frío puede ser descrito como lo contrario al calor. Las diferentes células,

tejidos y organismos existentes en nuestro planeta tienen su propia susceptibilidad al frío. En un extremo tenemos a los virus que pueden sobrevivir por años en NL, a -196°C y en el lado contrario a los melanocitos, los cuales son muy sensibles al frío, y no sobreviven a temperaturas menores de -30°C .^{55,56}

Cuando un tejido es congelado, el éxito del procedimiento depende de varios factores entre los que se encuentran: a) velocidad de congelación alcanzada; b) tiempo de exposición al criógeno c) tiempo de descongelación y d) temperatura del criógeno utilizado.^{55,56}

En estudios previos se ha comprobado que el punto de ebullición (punto máximo en el cual un elemento cambia su estado físico) de los diferentes criógenos existentes en el mercado es de vital importancia para lograr una crionecrosis adecuada. A nivel comercial se dispone de varios, los cuales mencionaremos a continuación:

| Criógeno | Punto de ebullición |
|---------------------|----------------------------|
| Eter dimetil. | -24°C |
| Freón 22 | -40°C |
| Clorodifluorometano | -41°C |
| Propano | -42°C |
| Nieve carbónica | -79°C |
| Oxido nitroso | -89.5°C |
| Nitrógeno líquido | -196°C |

El único que tiene utilidad para el tratamiento de neoplasias cutáneas, tanto benignas como malignas es el **nitrógeno líquido**, precisamente por ser el de más bajo punto de ebullición.^{55,56}

Mecanismo de criolesión

Cambios Macroscópicos

Inmediatamente después de 30 a 40 segundos de congelación, la piel se torna blanca. Después de unos pocos minutos aparece una roncha por liberación de histamina, y edema por daño vascular, fenómenos que duran desde unos cuantos minutos hasta 2 horas o más. Poco después el tejido más profundo palidece y se forma una ampolla en la superficie. Posteriormente se forma una escara que dura algunos días, aproximadamente entre 10 - 14, con cicatrización del área poco tiempo después.^{54,55,56}

Cambios Microscópicos

Los primeros cambios a nivel intracelular se observan hasta después de 30 minutos, y consisten en la formación de cristales de hielo y deshidratación celular, con presencia de eosinofilia en el citoplasma, marginación de cromatina, edema y vacuolización. Estos cambios aumentan lenta y progresivamente y al cabo de pocas horas ya puede observarse homogeneización del citoplasma y picnosis de los núcleos. La histología muestra la formación de una ampolla en la unión dermo-epidérmica y la microscopia electrónica revela un incremento en la degranulación del retículo endoplásmico.⁵⁵

Durante las primeras 8 horas hay pérdida progresiva del ARN de las células epidérmicas desde el estrato basal hasta el córneo. El ADN nuclear también se desplaza hacia arriba, pero más lentamente. A las 24 horas sólo quedan pocas partículas de ADN y ARN en el estrato granuloso. El resto de la epidermis se encuentra sin núcleos. Se ha observado después de algunas horas la activación de enzimas como la difosfopiridina nucleótido diaforasa y la deshidrogenasa láctica (enzimas que inhiben la síntesis de ADN, produciendo anoxia tisular), lo cual favorece la separación de los estratos epidérmicos afectados, dejando un adecuado tejido de granulación, lo que estimula el inicio de la reparación epitelial, acelerándola.⁵⁵

Cambios Vasculares

El primer cambio observado es la vasoconstricción, con disminución del flujo sanguíneo a través de capilares y arteriolas. Después de unos minutos hay vasodilatación, con formación de microtrombos que se unen a las células endoteliales hasta que obstruyen la luz vascular. Se observan también edema y engrosamiento de la pared endotelial, así como agregación plaquetaria. Todo lo anterior da como resultado una isquemia con la subsecuente necrosis que se extiende alrededor de los vasos, fenómeno similar a la gangrena. Las vénulas y los capilares son los más afectados. ^{54,55}

Cambios Osmolares

La formación inmediata de cristales de hielo disminuye el agua intracelular y la concentración de solutos. Esto da lugar a cambios en los gradientes de concentración, lo que a su vez permite la salida de iones de la célula, produciendo una disminución del tamaño celular y disgregación de las membranas, siendo estos daños irreversibles. Todo lo anterior conduce a la desnaturalización de proteínas y a la disminución del metabolismo celular. ⁵⁵

Cambios Inmunológicos

Las bajas temperaturas inducen reconocimiento inmunológico. Cuando se congela un tejido se liberan del citoplasma celular enzimas, péptidos y componentes citoplásmicos los cuales actúan como antígenos presentados a los linfocitos, quienes a su vez forman nuevas clonas de células específicas para destruir dicho tejido. ^{54,55}

La forma más adecuada para producir daño celular letal es por medio de una congelación rápida, con lo cual se aumenta la formación de cristales, seguida de una descongelación paulatina para favorecer la deshidratación celular. El hecho de repetir el ciclo es más destructivo que uno solo. ^{55,56}

Zacarian opina que -50°C es la temperatura ideal para lograr crionecrosis celular. Se debe tener en cuenta que los elementos celulares son más susceptibles al daño que el estroma circundante, y que los melanocitos son muy sensibles al frío extremo. El hielo daña a las membranas celulares, a las mitocondrias y al retículo endoplásmico. El resultado excelente de esta técnica se debe al hecho de que se propicia una reparación dermo-epidérmica con la formación de una erosión que re-epiteliza rápidamente. ⁵⁷

Conforme avanza hacia la profundidad el frente de congelación, aparecen gradientes de temperatura. Así, la que se registra cerca de la superficie cutánea sometida al enfriamiento es menor comparada con la temperatura en los límites profundos y periféricos de tal hemiesfera de hielo. Esto parece estar gobernado por la tasa de perfusión sanguínea del tejido. (Figura 8) ^{54,56}

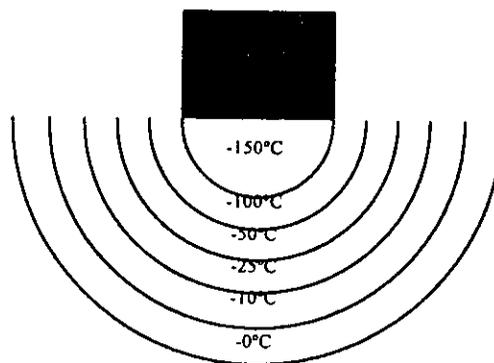


Figura 8

Esquema que muestra el desarrollo de gradientes de temperatura que involucran la criolesión. (Tomado de Smandia J. Crioterapia. Piel, 1987).

De esta forma el daño tisular por congelación depende de la microcirculación. Para evaluar como avanza el frente de congelación y medir la temperatura alcanzada se emplean agujas termopares que se acoplan a un termómetro.⁵⁶

Para obtener necrosis efectiva en tumores cutáneos malignos se requiere que el frente de congelación profundice de 3 a 5 milímetros. Los hisopos de algodón impregnados en nitrógeno líquido sólo congelan 1.5 milímetros, además de ser pobres conductores de la temperatura. Otros refrigerantes como el freón, óxido nitroso, etc. son insuficientes en este aspecto. Por lo tanto, el criógeno más recomendable es el **nitrógeno líquido**.⁵⁶

Inmediatamente después de la descongelación se aplica un segundo ciclo y, en general, toma menos tiempo que el primero porque la microvasculatura se encuentra en vasoconstricción y no ofrece resistencia al frente de congelación que avanza.⁵⁶

Existen sitios anatómicos críticos, como el ala nasal, pliegue nasolabial, canto interno del párpado y región preauricular. En estos lugares se requiere de una congelación vigorosa porque la tasa de recurrencia es mayor. Ello se debe a que son áreas de fusión embrionaria.⁵⁶

Efectos clínicos de la congelación

Son fundamentalmente: a) congestión y formación de una roncha, por liberación de histamina; dura pocos minutos; b) edema, debido al daño vascular, tiene su pico máximo a las 12-36 horas; c) vesiculación de la zona, e incluso formación de una ampolla de contenido seroso o hemorrágico, y que puede o no presentarse en las lesiones malignas; d) formación de costra y e) re-epitelización.^{55,56}

Respuesta tisular a la Criocirugía

Después de la congelación el tejido responde de una manera especial que permite a la herida cicatrizar por segunda intención. Estas reacciones incluyen: eritema, edema, exudación, formación de vesículas y costras. Los cuidados postoperatorios varían de acuerdo al tipo de lesión, localización y profundidad de congelamiento. Las lesiones benignas requieren de asear con agua y jabón la zona durante la etapa exudativa, e incluso aplicar fomentos y pastas secantes. No es necesario cubrir la zona tratada. La herida empieza a secar entre los 10 y 14 días posteriores al tratamiento, formándose una escara, la cual se desprende espontáneamente. Las lesiones benignas y premalignas cicatrizan entre 2 y 4 semanas después del tratamiento, y las localizadas en tronco y extremidades toman más tiempo, aproximadamente 12 semanas. Los resultados cosméticos después del tratamiento, en algunas localizaciones, son superiores o iguales a los obtenidos con otras modalidades.⁵⁵

Indicaciones de Criocirugía en tumores malignos

- 1.- Tumores con márgenes bien circunscritos.
- 2.- Tumores que asienten sobre cartílago o hueso.
- 3.- Tumores localizados en ciertas topografías que no responden satisfactoriamente a otros tratamientos (como por ejemplo, cirugía de párpados, nariz y pabellones auriculares); o con el fin de evitar cicatrices hipertróficas (cara anterior de tórax, línea mandibular).
- 4.- Tumores recurrentes de tratamientos previos.
- 5.- Tumores de gran tamaño que precisarían en caso de extirparse quirúrgicamente de una gran reconstrucción.
- 6.- Pacientes con alto riesgo quirúrgico: portadores de marcapaso (en los que no se puede electrofulgurar); diabéticos descontrolados, hipertensos,

etc. alérgicos a los anestésicos (el frío por sí mismo es anestésico), o bajo tratamiento con anticoagulantes.

- 7.- Pacientes inoperables, como paliativo.
- 8.- Pacientes con creencias religiosas que les prohíben someterse a cirugía convencional (testigos de Jehová).
- 9.- Pacientes con enfermedades sero-trasmisibles (Hepatitis, S.I.D.A., etc).
- 10.- Pacientes que simplemente no desean operarse (alternativa). ^{54,55,56,58,60,61}

La criocirugía es un tratamiento altamente efectivo. Pueden manejarse gran variedad de neoformaciones, tanto benignas, como premalignas y malignas entre las que se encuentran:

1.- Lesiones benignas

- | | |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| - Acné juvenil, quístico y cicatrizal | - Léntigo solar |
| - Adenoma sebáceo | - Leishmaniasis |
| - Alopecia areata | - Linfocitoma cutis |
| - Angioma en fresa y arácnico | - Líquen plano e hipertrófico |
| - Angioqueratoma | - Lupus eritematoso cutáneo |
| - Angioqueratoma de Fordyce | - Molusco contagioso |
| - Cicatrices queloides | - Mucocele |
| - Condiloma acuminado | - Nevo epidérmico |
| - Condroblastomiosis | - Poroqueratosis actínica superficial |
| - Condrodermatitis nodular del hélix | - Poroqueratosis de Mibelli |
| - Dermatofibroma | - Prúrigo nodular |
| - Elastosis serpinginosa perforante | - Queratosis seborreica |
| - Fibroxantoma atípico | - Quiste mixoide |
| - Granuloma facial | - Rosácea |
| - Hidradenitis supurativa | - Siringomas |
| - Hiperplasias sebáceas | - Tricoepiteliomas |
| - Lagos venosos | - Verrugas virales |
| - Lentígines | - Xantomas |

2.- Lesiones precancerosas

- | | |
|--------------------------|-----------------------|
| -Eritroplasia de Queyrat | -Queratoacantoma |
| -Leucoplasia | -Queratosis actínicas |
| -Queilitis actínica | |

3.- Lesiones malignas

- Carcinoma basocelular superficial
- Enfermedad de Bowen
- Melanoma maligno metastásico (como paliativo)
- Sarcoma de Kaposi

54,55,56,57,58,59,60,61,62,62,63,64,65,66,67

Contraindicaciones de Criocirugía

A) Absolutas

- 1.- Intolerancia al frío.
- 2.- Crioglobulinemias.
- 3.- Criofibrinogenemias.
- 4.- Enfermedad de Raynaud.
- 5.- Urticaria al frío.
- 6.- Pioderma gangrenoso.
- 7.- Enfermedades autoinmunes o de la colágena.
- 8.- Deficiencias plaquetarias.
- 9.- Mieloma múltiple.^{54,58,68}

En todas estas patologías el frío condiciona cambios vasculares importantes. Al aplicar criocirugía se produce una vasoconstricción, lo cual empeora o precipita el daño endotelial.

B) Relativas

- 1.- Tumores en piel cabelluda y en otros sitios de alta recurrencia (ala nasal, pliegue nasolabial, región preauricular).
- 2.- Tumores localizados en sitios donde se genera con mucha frecuencia retracción (borde libre del párpado inferior, labio superior).
- 3.- Tumores en extremidades inferiores, debido a que en estas zonas la cicatrización es lenta.
- 4.- Tumores que midan más de 3 centímetros.

- 5.- Tumores con márgenes mal definidos.
- 6.- Tumores situados en márgenes laterales de los dedos, fosa cubital del codo y cara posterolateral de la lengua, por el riesgo de daño al nervio subyacente.⁵⁶

Efectos secundarios en Criocirugía

A) Inmediatos

- 1.- Dolor. Durante o después de la congelación.
- 2.- Edema. Depende tanto del sitio anatómico tratado, (mejillas, ángulo maxilar, región periorbitaria) como de la intensidad de la congelación.
- 3.- Insuflación del tejido celular subcutáneo. Se presenta cuando el NL se aplica en "spray" y penetra a través de una solución de continuidad de la piel y diseca los tejidos.
- 4.- Hemorragia . Es rara y se debe al daño endotelial.
- 5.- Formación de una ampolla de contenido seroso o hemorrágico.
- 6.- Cefalea. Se presenta cuando se congelan tumores localizados en frente o piel cabelluda, es de tipo migrañoso.
- 7.- Síncope. Es muy raro y se debe a la liberación de histamina y al estado emocional del paciente.⁵⁶

B) Tardíos

- 1.- Infección postoperatoria.
- 2.- Reacción febril.
- 3.- Hemorragia.
- 4.- Formación de un granuloma piógeno.

C) Prolongados

- 1.- Hiperpigmentación transitoria.
- 2.- Quistes de milium.
- 3.- Cicatriz hipertrófica. Aparece a las 4-6 semanas post-tratamiento. Son

cicatrices lineales, eritematosas , brillantes. Mejoran con el tiempo.

- 4.- Neuropatía. Puede persistir por meses o hasta un año ya que el tejido nervioso es muy sensible al frío y la criocirugía afecta a los nervios que están ubicados superficialmente.⁵⁶

D) Permanentes

- 1.- Hipopigmentación. Más frecuente en personas de piel oscura, se debe a daño directo de melanocitos.
- 2.- Ectropión y alopecia de cejas. Ocurre cuando la congelación fue muy intensa.
- 3.- Retracción. Se presenta cuando se tratan lesiones localizadas en el bermellón del labio superior o cerca del párpado inferior, y por la intensidad de la congelación.
- 4.- Atrofia cutánea. Es rara y sucede cuando el tumor tratado se extiende hasta tejido celular subcutáneo y al congelarse hay pérdida de sustancia de los tejidos profundos.⁵⁶

Ventajas de la Criocirugía

- 1.- Su costo por sesión no es muy elevado.
- 2.- No se requiere el uso de anestesia general, y la anestesia local es opcional.
- 3.- Para su aplicación no es indispensable el estar en un quirófano.
- 4.- Es un procedimiento fácil de realizar y muy seguro.
- 5.- El resultado cosmético es adecuado.
- 6.- Es útil durante el embarazo.
- 7.- Útil en pacientes que no desean ser sometidos a cirugía.^{65,67}

Desventajas de la Criocirugía

- 1.- Se requiere de un equipo especial, el cual tiene un costo inicial elevado.
- 2.- En algunos casos son necesarias varias sesiones terapéuticas dependiendo el tipo de lesión a tratar, lo que ocasiona algunas incomodidades al paciente.
- 3.- El médico tratante debe tener cierta habilidad y conocimiento de la técnica para una correcta realización del procedimiento (desventaja relativa).
- 4.- En algunos pacientes el umbral para el dolor es muy bajo y este procedimiento resulta muy incómodo.^{65,67}

Metodología al realizar Criocirugía

En términos generales, los puntos básicos al momento de realizar el tratamiento incluyen: 1) explicación detallada del procedimiento; 2) firmar la carta de información y consentimiento; 3) preparación del equipo; 4) asepsia de la lesión; 5) aplicación de anestésico local, si se considera necesario, y 6) aplicación del criógeno.^{55,65,67}

Los factores más importantes que se deben tener en cuenta al realizar el procedimiento son: tiempo de congelación, tiempo de descongelación y velocidad o ritmo de congelación.

El tiempo de congelación varía de acuerdo al tipo de lesión y la técnica empleada, pero en términos generales oscila entre 3 y 60 segundos. En lesiones premalignas se necesita destruir más tejido, por lo tanto, el tiempo de congelación necesario es mayor. La extensión de la propagación lateral se utiliza más bien en casos de Verrugas virales, Dermatofibroma, Quiste mixoide y debe propagarse de

2 a 3 mm. Generalmente un solo ciclo es suficiente, pero en algunos casos es necesario repetir el procedimiento. **El tiempo de descongelación** es aproximadamente dos o tres veces el tiempo de congelación. La **velocidad de congelación** debe ser continua para mantener el frente de congelación.^{55,56,59}

Material necesario para realizar Criocirugía

Se requiere de un tanque de almacenamiento para depositar el nitrógeno y disponer de él cuando se necesite. Existen en el mercado tanques de diferentes capacidades, desde 2 a 50 litros, (Fotografías 9 y 10). Dicho gas permanece almacenado de 60 a 90 días. Se extrae con sifón o con una cucharilla (Fotografía 11) y de esta forma se carga el dispositivo con el cual se va a trabajar, o se coloca en un recipiente para su aplicación con hisopo.⁵⁶

Fotografía 9

Tanque de almacenamiento de Nitrógeno líquido de 30 litros

Fotografía 10

Tanque de almacenamiento de Nitrógeno líquido de 20 litros.

Fotografía 11

Cucharilla con la cual se extrae Nitrógeno Líquido.

Actualmente existen en el comercio numerosos equipos para la aplicación de nitrógeno, desde sencillas botellas tipo termo -especialmente acondicionadas- hasta sofisticados, elaborados y costosos equipos. Existe un modelo de mesa (Frigitronics CS-76, fotografía 12) compuesto por 2 tanques, cada uno con una capacidad para 1 litro, el cual permite la aplicación de nitrógeno líquido mediante un circuito abierto (enfriamiento por rocío-"spray"-), circuito cerrado (probo) y semicerrado (probo abierto). Dispone de un termómetro calibrado en grados centígrados (de +40 °C hasta -200 °C), además de una válvula reguladora para la presión de disparo.⁵⁶

Fotografía 12

Modelo Frigitronics CS-76.

Existen otros modelos en los que, tanto la punta del aerosol como el cono, vienen juntos y forman una campana que aplicada sobre la piel crea un ambiente hermético para la congelación.⁵⁶

Cuando se utiliza la técnica enfriamiento por rocío ("spray") es útil la aplicación de conos de neopreno para circunscribir el área a tratar.⁵⁶

A las terminales anteriores se les denomina "de circuito abierto" ya que el refrigerante entra en contacto directo con la piel. Las terminales de "circuito cerrado" son las puntas de contacto. (Fotografía 13). En ellas el nitrógeno nunca sale al exterior, solo congela la superficie de la punta, y una vez enfriada, se aplica sobre la piel a tratar. Existen además agujas termopares para el monitoreo de la temperatura y lograr el nivel de congelación deseado.⁵⁶

Fotografía 13
Puntas de contacto utilizadas en Criocirugía.

Técnicas utilizadas para la aplicación de Criocirugía

Enfriamiento por rocío ("spray")

Es el método más utilizado para la aplicación de NL por los dermatólogos debido a que el frente de congelación es más amplio en superficie que en profundidad. (Fotografía 14) Es de elección en el tratamiento de QA, Queratosis seborreicas, lesiones de Acné, Verrugas virales, Queilitis actínica y diversos tumores benignos. Es particularmente útil en el caso de lesiones múltiples, de forma irregular, superficiales y en aquellas que tienen superficie curva. El disparo debe emitirse a una distancia de 1 a 2 cm de la lesión, con un ángulo de 90 grados y debe ser intermitente para asegurar una adecuada congelación, sobre todo en el caso de lesiones premalignas. El equipo incluye espreas calibre A, B, C y D, así como un aplicador de ángulo recto para usarlo en Condilomas. (Fotografía 15). Su diseño y tamaño lo hacen práctico y de fácil manejo. ^{55,56}

Fotografía 14
Cilindro Cry AC3 de Brymill.

Fotografía 15
Espreas calibres A,B,C, D y
aplicador de angulo recto.

Crioprobo

Esta modalidad consiste en la aplicación de un accesorio de metal previamente enfriado directamente sobre lesiones ulceradas, grandes, estructuras cóncavas y cuando se requiere un congelamiento simétrico y bien delimitado en forma de domo en tejidos suaves. Es útil cuando se desea presión durante el congelamiento, como por ejemplo en Lagos venosos, Hemangiomas, Dermatofibromas, Quistes mixoides e Hiperplasias sebáceas y cuando se trabaje en áreas donde el aerosol ("spray") podría ser un problema (alrededor de los ojos o boca). Proporciona un absoluto control sobre el sitio a congelar, permitiendo una excelente visibilidad. La punta de acero inoxidable permite una congelación instantánea, evitando el daño de la piel circundante a la lesión, disminuyendo así el consumo de NL.^{55,56}

Hisopo

Esta técnica consiste en la aplicación de NL con un algodón colocado en el extremo de un palillo de madera directamente sobre la lesión. Este procedimiento debe repetirse varias veces hasta obtener la congelación deseada. Sus desventajas ya se comentaron en páginas previas. Puede usarse para tratar lesiones no malignas, tales como Verrugas, Léntigo simple y Lentigines.⁵⁶

Nieve carbónica

El NL en su estado sólido en forma de nieve es aplicado directamente sobre la piel para obtener una congelación ligera. Proporciona un rocío suave y altamente vaporizado. Util para producir desde una descamación superficial en lesiones inflamatorias de acné, hasta dermoabrasión física para el tratamiento de sus cicatrices. Puede mezclarse con resorcina a diferentes concentraciones. Se le conoce como "la terapia del aguanieve".⁵⁶

SEGUNDA PARTE

PROTOCOLO DE INVESTIGACION

La terapéutica habitual de las Queratosis actínicas es con 5-FU en crema por un lapso de 3-6 semanas, el cual provoca como efectos secundarios eritema, ulceración, dolor y pigmentación, lo que en muchas ocasiones incapacita al paciente para la realización de sus actividades cotidianas provocando el abandono del tratamiento.

Problema

- A) ¿Es mejor el resultado cosmético y la efectividad del tratamiento si se utiliza el 5-FU tópico por un corto período de tiempo combinándose posteriormente con Criocirugía?
- B) ¿Es menor el tiempo que se requiere para la curación del paciente?
- C) ¿Son menores los efectos secundarios que con el tratamiento convencional?

Hipótesis

El 5-FU es una droga citostática que provoca la muerte de células premalignas con la peculiaridad de hacer manifiestas las lesiones que macroscópicamente no podemos descubrir, ya que es selectiva de células sospechosas (fenómeno de marcación).

La aplicación de 5-fluorouracilo por un período corto tiene un efecto sinérgico con la criocirugía, ya que al haber pérdida o adelgazamiento del estrato córneo en las lesiones, se facilita la penetración del nitrógeno líquido, completando el proceso de necrosis tumoral, lo cual disminuye el tiempo de tratamiento y los efectos secundarios ya conocidos. Por lo que proponemos esta modalidad terapéutica combinada puede ser más efectiva que otros tratamientos.

Objetivos

- 1.- Comprobar la efectividad de la aplicación de 5-FU por un período corto de tiempo con la subsecuente combinación del tratamiento con Criocirugía.
- 2.- Demostrar si con esta combinación se acorta el tiempo de tratamiento; si los efectos secundarios son menores, y si el resultado cosmético es mejor.
- 3.- Valorar la eficacia del tratamiento combinado con 5-FU y Criocirugía en comparación con la aplicación de Criocirugía sola y 5-FU solo.
- 4.- Determinar el porcentaje de mejoría posterior a la aplicación de cada uno de los tratamientos anteriores, así como la incidencia y severidad de los efectos secundarios en cada uno de los grupos.
- 5.- Conocer cual es el grupo de edad más afectado, así como sexo predominante, ocupación, lugar de residencia, tiempo de evolución, diámetro promedio, número de lesiones, topografía, variedad clínica y tipos de piel más frecuentes.

Justificación

Es bien conocido que la terapéutica convencional para las Queratosis actínicas es la aplicación de 5-FU por vía tópica, por la noche, por un período de 30 a 45 días, lo cual produce eritema, edema, ulceración y necrosis en grado variable, lo que en muchas ocasiones angustia al paciente, siendo motivo muy frecuente de abandono del tratamiento. En otros casos por el resultado cosmético ya señalado, el paciente debido a compromisos laborales o sociales, no quiere o no puede efectuarlo, por lo que buscamos mejores opciones terapéuticas que permitan al paciente continuar con su manejo, obteniendo además un índice de curación adecuado, un buen resultado cosmético, con menos efectos colaterales, en menor tiempo, y con menos molestias físicas.

Por otra parte, siendo las Queratosis actínicas lesiones que se observan entre la población de nuestro país, el dermatólogo está obligado a conocer nuevas opciones terapéuticas que le ayudarán en el mejor tratamiento de sus pacientes, redundando en una mejor realización en el ejercicio de su profesión.

Diseño del Estudio

- A) Tipo de estudio:** Prospectivo, abierto, descriptivo, comparativo, longitudinal.
- B) Población en estudio:** 45 pacientes con QA provenientes de la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua, estudiados y tratados en un período de 90 días.

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes hombres o mujeres, mayores de 40 años de edad.
- 2) Presentar QA en cara, de cualquier variedad clínica.
- 3) Contar con el consentimiento por escrito para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- 1) Enfermedad concomitante que contraindique la aplicación de NL.
- 2) Antecedentes de Herpes simple labial reciente.
- 3) Pacientes embarazadas ó en período de lactancia.
- 4) Hipersensibilidad previa al 5-FU

Criterios de eliminación

- 1) Efectos secundarios severos que lo ameriten.
- 2) Padecimiento asociado grave que lo amerite.
- 3) Deseo del paciente por salir del estudio.
- 4) Inconstancia del paciente para el tratamiento
(no acudir a más de dos citas).

C) Grupo de estudio:

Quince pacientes con QA que reunían los criterios de inclusión ya señalados, tratados con 5-FU por 10 días, con la posterior combinación del tratamiento con Criocirugía, una sesión.

D) Grupos testigo:

- a) Quince pacientes con QA que reunían los criterios de inclusión ya señalados, tratados con 5-FU exclusivamente.
- b) Quince pacientes con QA quienes cubrían los criterios ya señalados tratados únicamente con Criocirugía.

E) Variables: Se tomaron en cuenta las siguientes:

- | | |
|------------------------|-----------------|
| a) Edad del paciente | k) Eritema |
| b) Sexo | l) Ulceración |
| c) Tipo de piel | m) Necrosis |
| d) Tiempo de evolución | n) Escara |
| e) Ocupación | o) Dolor |
| f) Lugar de residencia | p) Descamación |
| g) Topografía | q) Pigmentación |
| h) Número de lesiones | |
| l) Variedad clínica | |
| j) Tamaño | |

F) Material y métodos:

Se incluyeron en el estudio 45 pacientes provenientes de la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua que reunieron los criterios de inclusión. Dichos pacientes fueron estudiados y tratados en un período de 90 días. A cada uno de los 45 pacientes se le realizó historia clínica dermatológica, procediendo a llenar posteriormente formas de registro de pacientes, así como hoja de información y consentimiento. (Ver anexos 1 y 2).

Así mismo, se les realizó exploración oncológica encaminada a detectar posibles neoplasias cutáneas asociadas, y en caso de duda diagnóstica se procedió a la realización de una biopsia incisional. Se tomaron fotografías de control antes, durante y después del tratamiento para valorar el resultado cosmético-funcional, y el grado de mejoría de la dermatosis.

El 5-FU utilizado en esta investigación es el mismo que se encuentra en el comercio, en ungüento, con una concentración al 5%, en tubo de aluminio de 20 gr.

Para realizar el tratamiento con criocirugía se utilizó NL en un cilindro Cry AC3 de Brymill, aparato versátil, pequeño, que permite una angulación adecuada al aplicar el criógeno.

A los pacientes se les dividió en 3 grupos mediante una lista de aleatorización, quedando conformados de la siguiente manera:

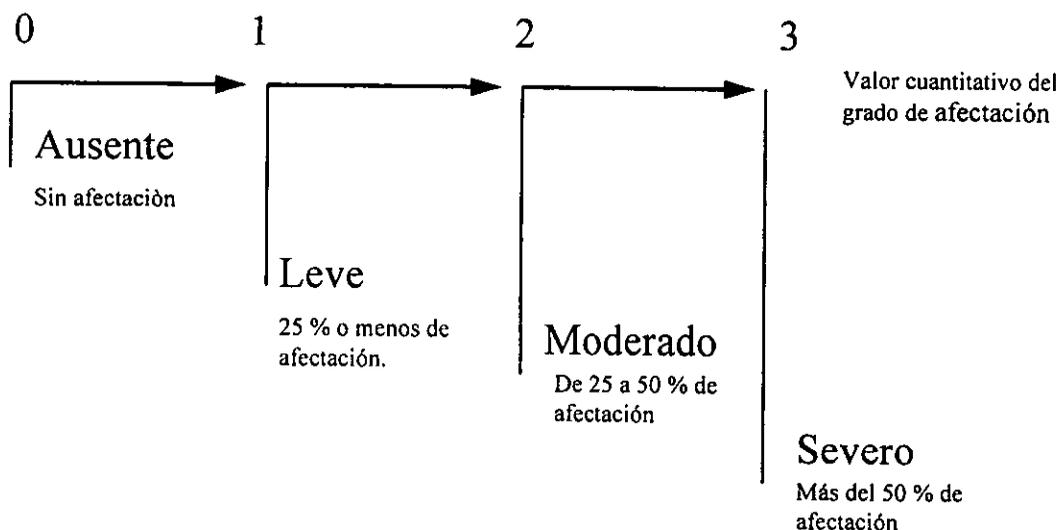
Grupo I Quince pacientes que recibieron 5-FU solamente, por la noche durante 3-4 semanas. Todos los pacientes se aplicaron durante el día protector solar (parsol 1789; parsol MXC, octocrileno), y en caso necesario fomentos antiinflamatorios con agua de vegetal (subacetato de plomo). En caso de irritación severa se indicó la aplicación de hidrocortisona en crema al 1%. Se les citó a los 10, 30, 45, 60 y 90 días post-tratamiento. Se tomó control fotográfico.

Grupo II Quince pacientes a quienes se les aplicó 5-FU por 10 días citándose justo al 11avo. día para aplicar criocirugía con NL en dos ciclos, con una punta de spray letra "C", manteniendo una distancia constante de 5 mm a 1 cm de la lesión, congelación continua hasta lograr un anillo de 1 a 2 mm por fuera de la lesión y durante 20 segundos con citas, control fotográfico y aplicación de protector solar igual que para el grupo I.

Grupo III Al último grupo de 15 pacientes se les aplicó NL, una sola sesión con los criterios, controles y recomendaciones arriba mencionados.

Cuando la lesión a tratar se encontraba cerca del gobo ocular se procedía a cubrir el mismo con una cucharilla de plástico para evitar molestias innecesarias al paciente.

Para evaluar el porcentaje de afectación del eritema, ulceración, pigmentación, dolor, necrosis y descamación en cada visita se utilizó un índice estadístico que representa la variabilidad de menor a mayor de tales efectos secundarios , de acuerdo a la siguiente escala:



$$\text{Índice de afectación} = \text{Leve (1)* Frec. Pac.} + \text{Moderado (2)*Frec. Pac.} + \text{Severo(3)* frec. Pac.}$$

Para calificar el grado de mejoría de la dermatosis se cuantificó en cada sesión el número de lesiones, comparándose la evolución al inicio y al final del estudio.

El resultado cosmético fué evaluado por el médico al final del estudio, utilizando la siguiente escala:

1. **Muy bueno:** Para aquellos pacientes en los cuales el fármaco provocó pasajera reacción eritemato-inflamatoria, y la zona tratada aparece imperceptible a los 90 días post-tratamiento.
2. **Bueno:** Cuando sólo se observó eritema residual a los 90 días post-tratamiento, así como hiperpigmentación discreta.
3. **Regular:** Cuando se apreciaron en forma notoria eritema e hiperpigmentación residuales a los 90 días post-tratamiento.
4. **Malo:** Cuando se desarrollaron ulceración, retracción o hiperpigmentación persistentes.

La calificación del tratamiento por el paciente se realizó en forma subjetiva, solicitándosele al final del estudio sólo mencionara el grado de mejoría entre muy bueno, bueno, regular y malo.

F) Métodos matemáticos para el análisis de datos:

Estadística descriptiva mediante la elaboración de histogramas y cálculo de la variabilidad de la frecuencia; medidas de tendencia central y de dispersión.

El análisis estadístico propuesto es debido a la naturaleza cualitativa de los datos, a la forma de agrupar sus atributos en clases subjetivas de ausente, leve, moderado y severo, a través de la variabilidad de la frecuencia de los efectos adversos y mejoría de las lesiones que presentan los pacientes durante las 5 etapas de evaluación en los tres esquemas propuestos, sin establecer ninguna correlación clínica entre la edad, sexo, tipo de piel y topografía de los grupos en estudio.

TERCERA PARTE

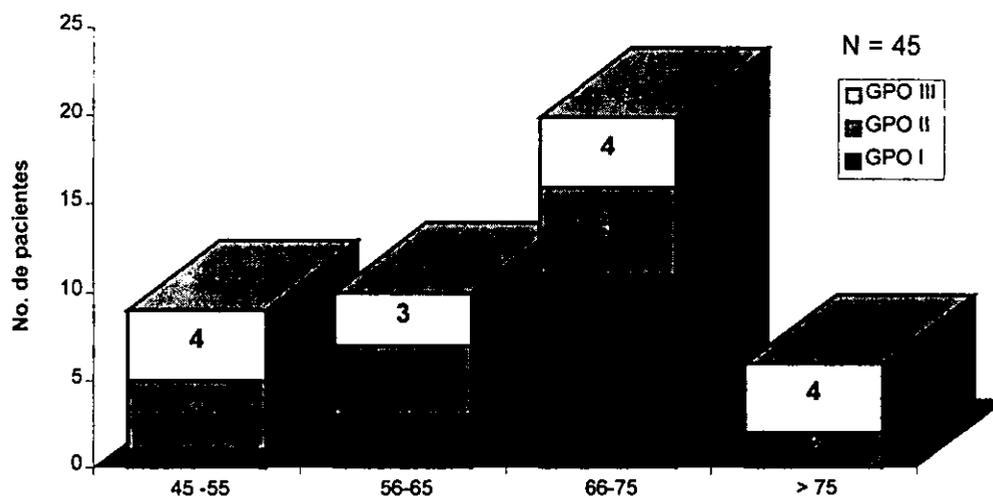
RESULTADOS Y GRAFICAS

RESULTADOS

- 1.- **Número de pacientes estudiados:** 45, divididos en tres grupos de 15 pacientes cada uno.
- 2.- **Edad.-** La edad de los pacientes en estudio osciló entre los 49 y 91 años, con una frecuencia más alta de 20 casos entre los 66 y 75 años, repartidos de la siguiente manera: (Tabla 2, Gráfica 1)

Tabla 2.-Clasificación según grupos de edad.

| | 45 -55 | 56-65 | 66-75 | > 75 | Media | Varianza | D. estándar |
|-----------|--------|-------|-------|------|-------|----------|-------------|
| Grupo I | 1 | 3 | 11 | 0 | 67.6 | 59.3 | 7.7 |
| Grupo II | 4 | 4 | 5 | 2 | 64.4 | 105.9 | 10.2 |
| Grupo III | 4 | 3 | 4 | 4 | 68.6 | 163.9 | 12.8 |
| Total | 9 | 10 | 20 | 6 | | | |

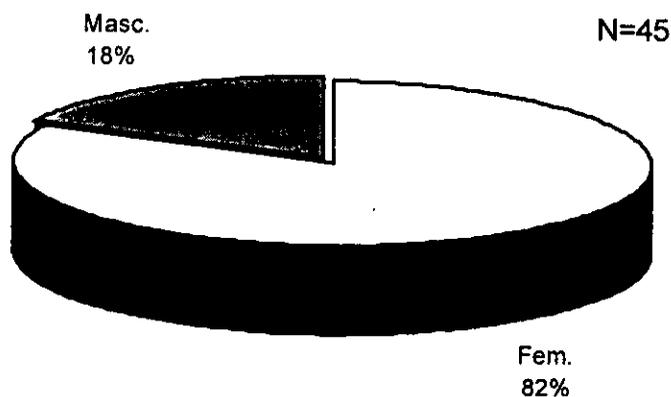


Gráfica 1.- Clasificación por grupos de edad.
Fuente :Archivo consulta externa Centro Dermatológico Pascua.

3.- **Sexo.-** De la totalidad de los pacientes estudiados, 37 eran mujeres (82.2%) y 8 hombres (17.8%), con la siguiente distribución: (Tabla 3, Gráfica 2)

Tabla 3.-Distribución por sexo.

| | Femenino | % | Masculino | % |
|--------------|-----------------|-----------|------------------|-----------|
| Grupo I | 13 | 28.8 | 2 | 4.4 |
| Grupo II | 11 | 24.4 | 4 | 8.8 |
| Grupo III | 13 | 28.8 | 2 | 4.4 |
| Total | 37 | 82 | 8 | 18 |



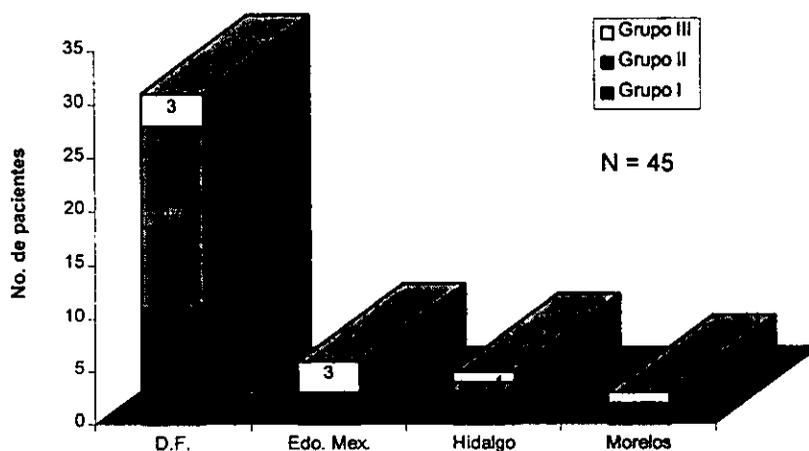
Gráfica 2.- Clasificación por sexo.

Fuente: Archivo consulta externa del Centro Dermatológico Pascua.

4.- **Lugar de residencia.**- Treinta y un pacientes (68.8%) provenían del Distrito Federal, y 14 (31.1%) del interior de la República, repartidos en la siguiente forma: (Tabla 4, Gráfica 3)

Tabla 4.- Distribución por lugar de residencia.

| | D.F. | % | Edo. Mex. | % | Hidalgo | % | Morelos | % |
|-----------|------|------|-----------|------|---------|------|---------|-----|
| Grupo I | 11 | 24.4 | 3 | 6.6 | 3 | 6.6 | 0 | 0 |
| Grupo II | 17 | 37.7 | 0 | 0 | 1 | 2.2 | 2 | 4.4 |
| Grupo III | 3 | 6.6 | 3 | 6.6 | 1 | 2.2 | 1 | 2.2 |
| Total | 31 | 68.8 | 6 | 13.3 | 5 | 11.1 | 3 | 6.6 |



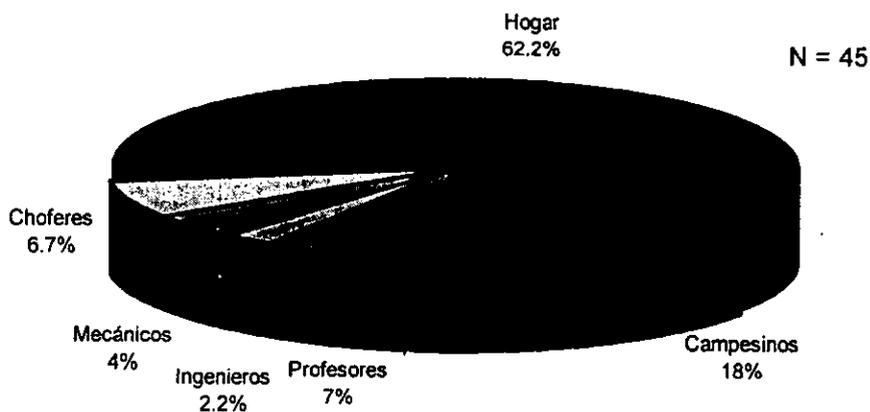
Gráfica 3.- Clasificación por lugar de residencia.

Fuente: Archivo Consulta externa del Centro Dermatológico Pascua.

5.- **Ocupación.-** La mayor parte de los pacientes se dedicaban a las labores del hogar (28, 62.2%), y el resto tenía variadas ocupaciones, como se muestra en la tabla 5, gráfica 4.

Tabla 5.-Distribución por ocupación.

| Hogar | Campesinos | Profesores | Ingenieros | Mecánicos | Choferes |
|-------|------------|------------|------------|-----------|----------|
| 28 | 8 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| 62.2% | 17.8% | 6.7% | 2.2% | 4.4% | 6.7% |

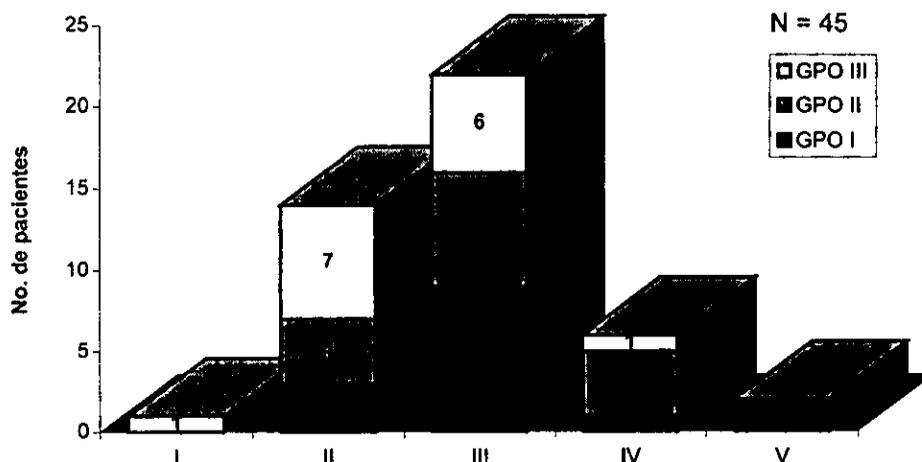


Gráfica 4.- Distribución por ocupación.
 Fuente: Archivo Consulta externa Centro Dermatológico Pascua.

6.- **Tipo de piel.**- El tipo más frecuente observado fué el número III, según la clasificación de Fitzpatrick, encontrándose en 22 pacientes (48.8%). El segundo tipo en frecuencia fué el número II, en 14 pacientes (31.1%), y en tercer lugar el tipo IV con 6 pacientes (13.3%). El tipo V se encontró en 2 pacientes (4.4%), y el tipo I en 1 paciente (2.2%). Cabe señalar que en los grupos de estudio número I y II el tipo de piel más afectado fué el número III y en el grupo III el tipo II. (Tabla 6, Gráfica 5)

Tabla 6 .-Clasificación según tipos de piel.

| | I | II | III | IV | V |
|-----------|---|----|-----|----|---|
| Grupo I | 0 | 3 | 9 | 1 | 2 |
| Grupo II | 0 | 4 | 7 | 4 | 0 |
| Grupo III | 1 | 7 | 6 | 1 | 0 |
| Total | 1 | 14 | 22 | 6 | 2 |



Gráfica 5.- Clasificación por tipos de piel.

Fuente: Archivo consulta externa del Centro Dermatológico Pascua.

7.- **Topografía.**- De acuerdo a los resultados observados se encontró que la localización de las lesiones predominó en dorso nasal en 19 pacientes (42.1%), siguiéndole en frecuencia la localización generalizada en 11 pacientes (24.2%); solo en mejillas 8 pacientes (17.7%) y 15.4% se localizó en frente (7 pacientes). (Tabla 7, Figura 9)

Tabla 7.-Topografía más frecuente.

| Grupo | Generalizada | % | Frente | % | Nariz | % | Mejillas | % |
|-------|--------------|-------|--------|-------|-------|-------|----------|-------|
| I | 4 | 8.8% | 1 | 2.2% | 10 | 22.2% | 0 | 0% |
| II | 3 | 6.6% | 4 | 8.8% | 5 | 11.1% | 3 | 6.6% |
| III | 4 | 8.8% | 2 | 4.4% | 4 | 8.8% | 5 | 11.1% |
| Total | 11 | 24.2% | 7 | 15.4% | 19 | 42.1% | 8 | 17.7% |

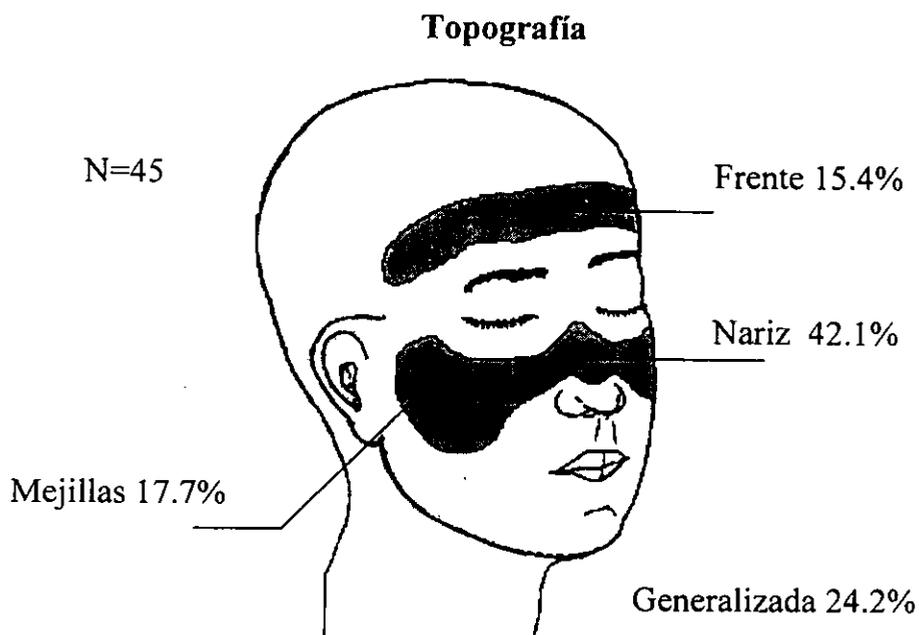
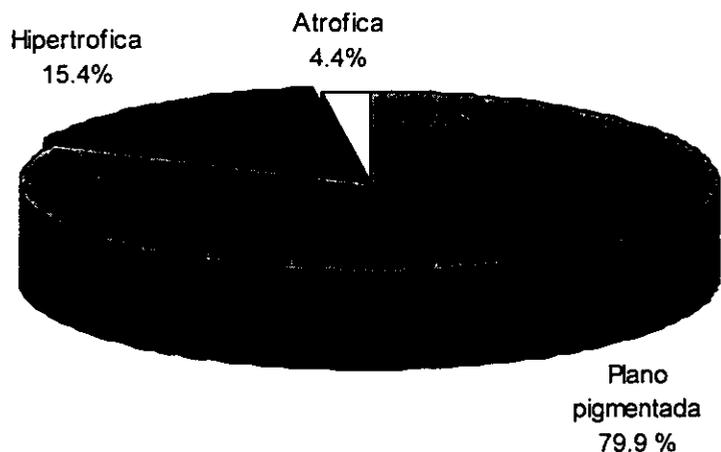


Figura 9.- Topografía de las lesiones.
Fuente: Archivo consulta externa del Centro Dermatológico Pascua.

8.- **Variedad clínica.** La variedad clínica más frecuentemente observada fue la plano-pigmentada en un 80% (36 pacientes). La variedad hipertrófica se encontró en 7 pacientes (15.5%) y la atrófica en 2 pacientes (4.4%). (Tabla 8, Gráfica 6)

Tabla 8.-Variedad Clínica.

| Grupo | Plano-pigmentada | % | Hipertrófica | % | Atrófica | % |
|-------|------------------|-------|--------------|-------|----------|------|
| I | 14 | 31.1% | 2 | 4.4% | 0 | 0% |
| II | 12 | 26.6% | 2 | 4.4% | 1 | 2.2% |
| III | 10 | 22.2% | 3 | 6.6% | 1 | 2.2% |
| Total | 36 | 79.9% | 7 | 15.4% | 2 | 4.4% |



Gráfica.- 6 Variedad clínica.

Fuente: Archivo consulta externa del Centro Dermatológico Pascua.

- 9.- **Número de lesiones:** Al inicio del estudio 40 pacientes (88.8%) presentaron menos de 20 lesiones; mientras que 5 pacientes (11.1%) presentaron entre 21 y 40. (Tabla 9).

Tabla 9.- Número de lesiones.

Grupo I

| | Inicial | 10d | 20d | 30d | 45d | 90d |
|--------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Sin lesiones | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| De 1 a 15 | 12 | 12 | 12 | 12 | 13 | 11 |
| Más de 15 | 3 | 3 | 3 | 3 | 2 | 2 |
| Totales | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |

Grupo II

| | Inicial | 10d | 20d | 30d | 45d | 90d |
|--------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Sin lesiones | 0 | 0 | 0 | 2 | 7 | 15 |
| De 1 a 15 | 14 | 20 | 15 | 13 | 8 | 0 |
| Más de 15 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Totales | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |

Grupo III

| | Inicial | 10d | 20d | 30d | 45d | 90d |
|--------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Sin lesiones | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| De 1 a 5 | 14 | 14 | 14 | 14 | 14 | 8 |
| De 5 a 10 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Totales | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 | 15 |

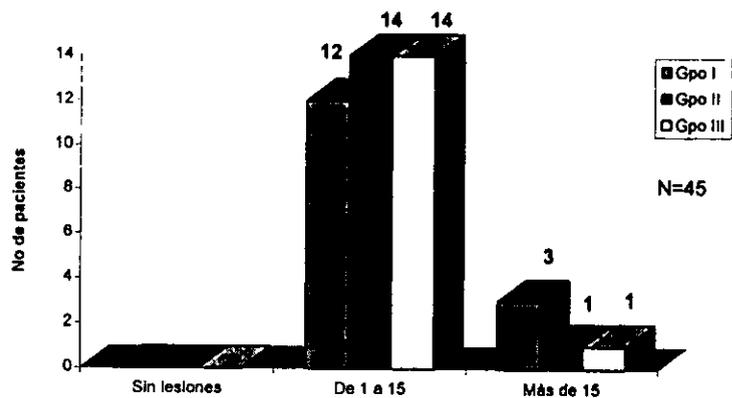
Estas tablas muestran las variaciones observadas en los diferentes grupos durante la investigación. En el Grupo I el 80% de los pacientes (12) presentaban entre 1-15 lesiones. Al final del estudio, un 73.3% (11) continuaba con lesiones y solamente en 3 pacientes (20%) desaparecieron totalmente.

En el Grupo II el 93.3% (14) de los pacientes presentaba entre 1-15 lesiones, y al final, en el 100% de los pacientes desaparecieron.

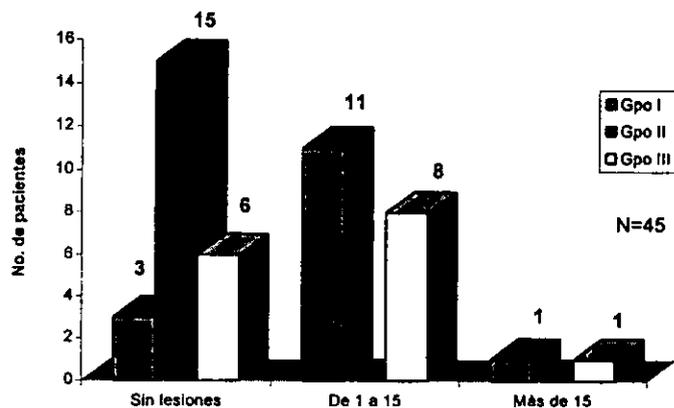
En el Grupo III el 93% (14) de los pacientes presentaba al inicio de 1 a 15 lesiones. Al final se observó persistencia en un 53.3% (8). Solo en 6 pacientes desaparecieron totalmente (40%).

Tabla comparativa entre el número de lesiones al inicio y al final del estudio en cada grupo.

| | No de pacientes sin lesiones | | De 1 a 15 | | Más de 15 | |
|----------|------------------------------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | Inicio | Final | Inicio | Final | Inicio | Final |
| Gpo. I | 0 | 3 | 12 | 11 | 3 | 1 |
| Gpo. II | 0 | 15 | 14 | 0 | 1 | 0 |
| Gpo. III | 0 | 6 | 14 | 8 | 1 | 1 |



Gráfica 7.-Comparación en el número de lesiones al inicio del estudio en cada grupo



Gráfica 8.-Comparación en el número de lesiones al final del estudio en cada grupo.

10.- **Tamaño de las lesiones.**- El tamaño promedio de las lesiones al inicio del estudio fluctuó entre .6 mm y 1 cm, desapareciendo en forma paulatina hasta el final del estudio. (Tabla 10)

Tabla 10.-Tamaño de las lesiones.

| Tamaño | 0 - 0.5 mm | 0.6 - 1 | 1.1 - 1.5 cm | 1.6 - 3.5 cm |
|---------------|-------------------|----------------|---------------------|---------------------|
| Grupo I | 3 | 5 | 6 | 1 |
| Grupo II | 2 | 8 | 4 | 1 |
| Grupo III | 5 | 2 | 8 | 0 |
| Total | 10 | 15 | 18 | 2 |

11.- **Antecedentes de cáncer cutáneo:** Positivo en 8 pacientes (17.7%). Resto negativo. Del porcentaje de positividad, 4 pacientes (50%) presentaron previamente Carcinoma basocelular; 3 más (37.5%) presentaron Carcinoma espinocelular, y en un solo paciente (12.5%) se tuvo el antecedente de Melanoma maligno. (Tabla 11).

Tabla 11.-Antecedentes de cáncer cutáneo.

| Grupo | Carcinoma Basocelular | Carcinoma Epidermoide | Melanoma maligno |
|--------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| I | 3 | 0 | 0 |
| II | 0 | 2 | 1 |
| III | 1 | 1 | 0 |
| Total | 4 | 3 | 1 |

12.-**Dermatosis asociadas:** Ocho pacientes (17.7%) presentaron además Queratosis seborreicas; 4 pacientes (8.8%) Carcinoma espinocelular, y un solo paciente (2.2%) presentó Léntigo actínico.(Tabla 12)

Tabla 12.-Dermatosis asociadas.

| Grupo | Queratosis Seborreica | Carcinoma Epidermoide | Léntigo actínico |
|-------|-----------------------|-----------------------|------------------|
| I | 6 | 0 | 0 |
| II | 1 | 2 | 1 |
| III | 1 | 2 | 0 |
| Total | 8 | 4 | 1 |

13.- **Evolución.-** Variabilidad del índice estadístico de afectación observado en los pacientes durante el periodo de estudio. Se obtuvo sumando la frecuencia de los efectos secundarios catalogados como leve, moderado y severo por los números uno, dos y tres respectivamente, valores otorgados de acuerdo al grado de severidad. (Tablas 13, 14, 15, Gráficas 9,10 ,11,12 y 13)

Grupo I

| Grupo I | Eritema | Ulceración | Descamación | Dolor | Pigmentación | Necrosis | Escara |
|---------|---------|------------|-------------|-------|--------------|----------|--------|
| 10 días | 21 | 18 | 5 | 12 | 0 | 0 | 0 |
| 30 días | 41 | 41 | 25 | 29 | 0 | 20 | 0 |
| 45 días | 34 | 5 | 25 | 6 | 39 | 6 | 0 |
| 60 días | 23 | 0 | 0 | 0 | 39 | 0 | 0 |
| 90 días | 3 | 0 | 0 | 0 | 32 | 0 | 0 |

Tabla 13.- Esta tabla muestra un resumen comparativo de los diversos efectos secundarios observados en el Grupo I en cada visita .El eritema, la ulceración y la necrosis fueron más severos en la mayoría de los pacientes al llegar al día número 30, disminuyendo progresivamente. La pigmentación se hizo evidente en el día número 45, persistiendo hasta el final del estudio en menor intensidad.

Grupo II

| Grupo II | Eritema | Ulceración | Descamación | Dolor | Pigmentación | Necrosis | Escara |
|----------|---------|------------|-------------|-------|--------------|----------|--------|
| 10 días | 22 | 16 | 5 | 7 | 0 | 0 | 0 |
| 30 días | 8 | 0 | 0 | 0 | 40 | 19 | 0 |
| 45 días | 0 | 0 | 0 | 0 | 25 | 0 | 0 |
| 60 días | 0 | 0 | 0 | 0 | 16 | 0 | 0 |
| 90 días | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 |

Tabla 14.-En el Grupo II el eritema y la ulceración fueron más evidentes a los 10 días, desapareciendo en las demás visitas. Se observó pigmentación y necrosis a partir del día número 30,disminuyendo progresivamente hasta desaparecer.

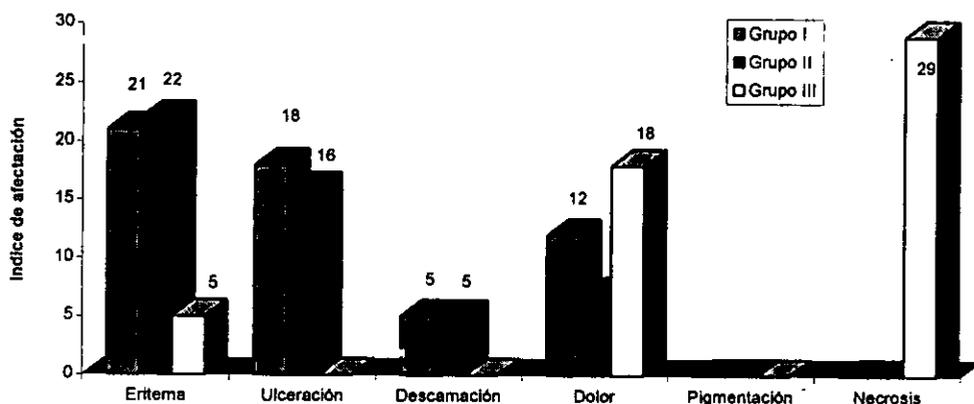
Grupo III

| Grupo III | Eritema | Ulceración | Descamación | Dolor | Pigmentación | Necrosis | Escara |
|-----------|---------|------------|-------------|-------|--------------|----------|--------|
| 10 días | 5 | 0 | 0 | 18 | 0 | 29 | 0 |
| 30 días | 0 | 0 | 3 | 0 | 29 | 0 | 0 |
| 45 días | 0 | 0 | 0 | 0 | 29 | 0 | 0 |
| 60 días | 0 | 0 | 0 | 0 | 24 | 0 | 0 |
| 90 días | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 | 0 | 0 |

Tabla 15.-En el Grupo III el eritema, dolor y necrosis fueron más evidentes al décimo día, desapareciendo después. La pigmentación se observó en el día número 30, persistiendo hasta el final del estudio, aunque en menor intensidad.

Tabla comparativa del índice estadístico de afectación entre cada uno de los grupos estudiados a los 10 días.

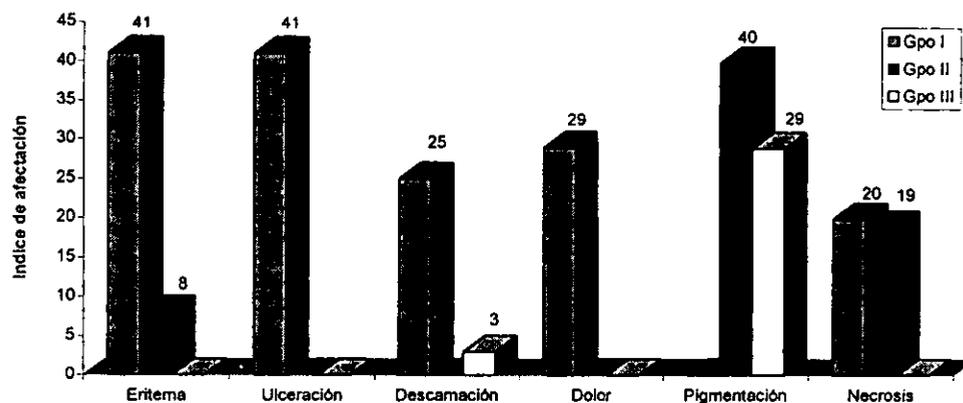
| 10 días | Eritema | Ulceración | Descamación | Dolor | Pigmentación | Necrosis |
|----------|---------|------------|-------------|-------|--------------|----------|
| Gpo. I | 21 | 18 | 5 | 12 | 0 | 0 |
| Gpo. II | 22 | 16 | 5 | 7 | 0 | 0 |
| Gpo. III | 5 | 0 | 0 | 18 | 0 | 29 |



Gráfica 9.- Comparación del índice de afectación entre cada uno de los grupos estudiados a los 10 días.

Tabla comparativa del índice de afectación entre los grupos a los 30 días.

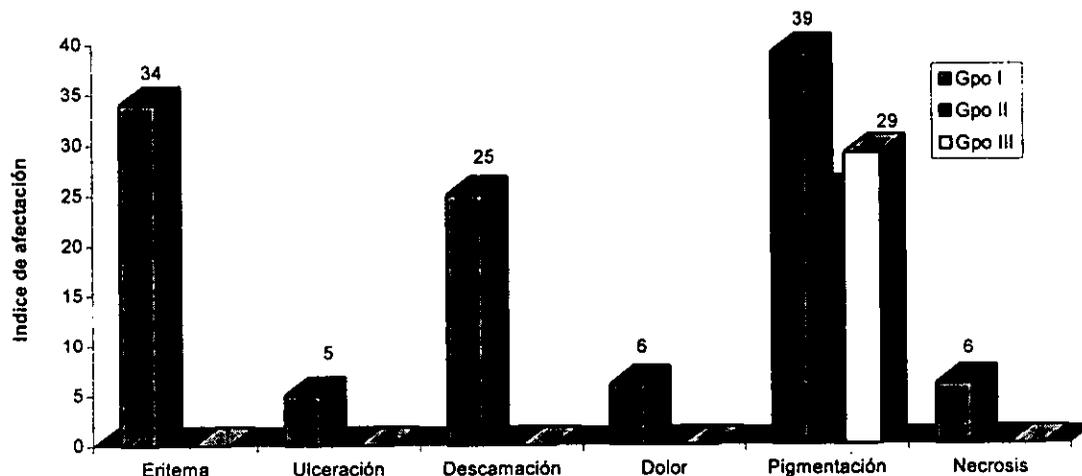
| 30 días | Eritema | Ulceración | Descamación | Dolor | Pigmentación | Necrosis |
|----------|---------|------------|-------------|-------|--------------|----------|
| Gpo. I | 41 | 41 | 25 | 29 | 0 | 20 |
| Gpo. II | 8 | 0 | 0 | 0 | 40 | 19 |
| Gpo. III | 0 | 0 | 3 | 0 | 29 | 0 |



Gráfica 10.- Comparación del índice de afectación entre cada grupo estudiado a los 30 días.

Tabla comparativa del índice de afectación a los 45 días.

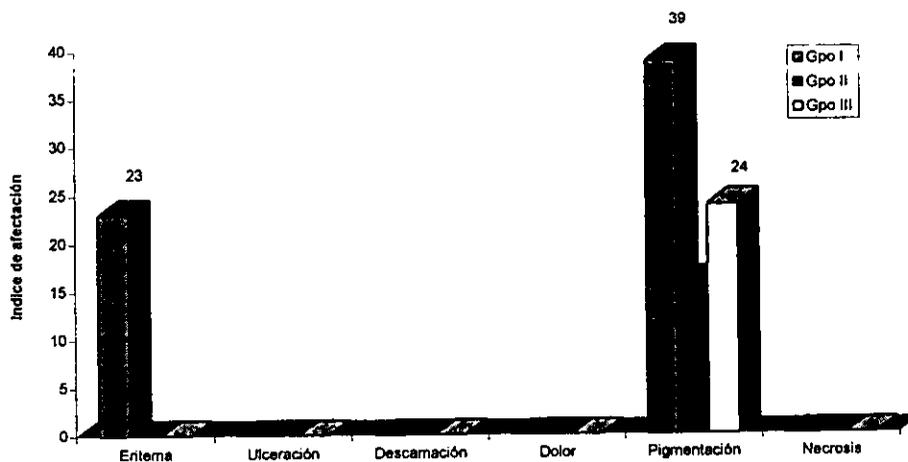
| 45 días | Eritema | Ulceración | Descamación | Dolor | Pigmentación | Necrosis |
|----------|---------|------------|-------------|-------|--------------|----------|
| Gpo. I | 34 | 5 | 25 | 6 | 39 | 6 |
| Gpo. II | 0 | 0 | 0 | 0 | 25 | 0 |
| Gpo. III | 0 | 0 | 0 | 0 | 29 | 0 |



Gráfica 11.-Comparación del índice de afectación entre los grupos a los 45 días.

Tabla comparativa del índice de afectación entre los grupos a los 60 días.

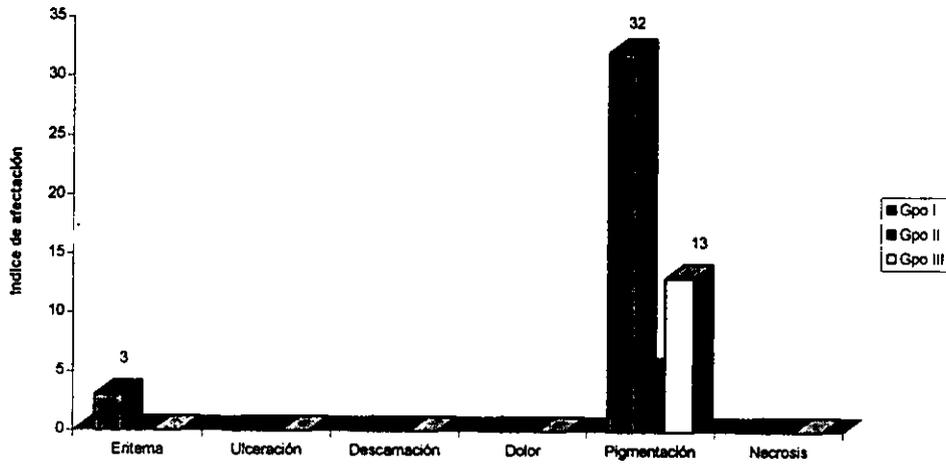
| 60 días | Eritema | Ulceración | Descamación | Dolor | Pigmentación | Necrosis |
|----------|---------|------------|-------------|-------|--------------|----------|
| Gpo. I | 23 | 0 | 0 | 0 | 39 | 0 |
| Gpo. II | 0 | 0 | 0 | 0 | 16 | 0 |
| Gpo. III | 0 | 0 | 0 | 0 | 24 | 0 |



Gráfica 12.-Comparación del índice de afectación entre los grupos a los 60 días.

Tabla comparativa del índice estadístico de afectación entre los grupos a los 90 días.

| 90 días | Eritema | Ulceración | Descamación | Dolor | Pigmentación | Necrosis |
|----------|---------|------------|-------------|-------|--------------|----------|
| Gpo. I | 3 | 0 | 0 | 0 | 32 | 0 |
| Gpo. II | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 | 0 |
| Gpo. III | 0 | 0 | 0 | 0 | 13 | 0 |



Gráfica 13.-Comparación del índice de afectación a los 90 días.

Resultado Cosmético y calificación del tratamiento por el paciente.-En las siguientes tablas se observa que en el Grupo I los resultados se englobaron en el rango de bueno a malo en la mayoría de los pacientes.(Tablas 16, Gráfica 14).

Tabla 16

| Grupo I | Médico | Paciente |
|----------------|---------------|-----------------|
| Muy Bueno | 0 | 0 |
| Bueno | 4 | 4 |
| Regular | 5 | 8 |
| Malo | 6 | 3 |

En el Grupo II fué donde se observó la mejor respuesta, catalogándose los resultados entre muy buenos y buenos en la mayoría de los pacientes. (Tabla 17, Gráfica 14)

Tabla 17

| Grupo II | Médico | Paciente |
|-----------------|---------------|-----------------|
| Muy Bueno | 10 | 11 |
| Bueno | 5 | 4 |
| Regular | 0 | 0 |
| Malo | 0 | 0 |

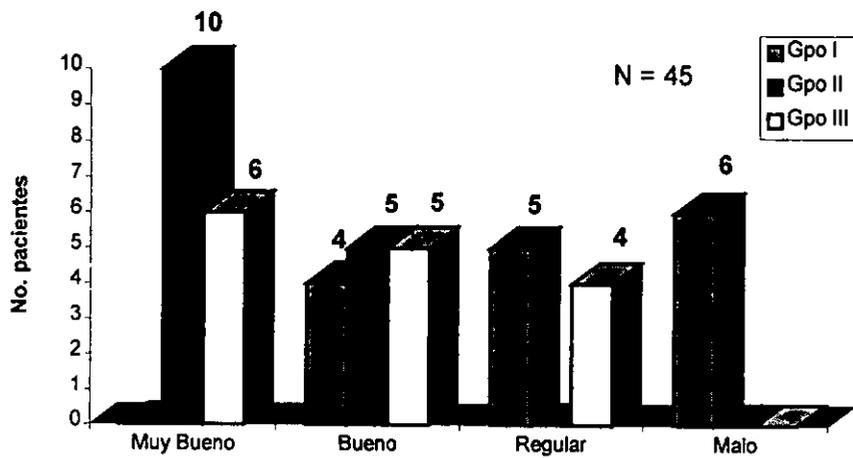
En el Grupo III los resultados no fueron tan favorables como en el grupo anterior, ya que la mayoría de los pacientes se encuentran distribuidos en los rangos de muy bueno a malo, incluso hubo un paciente en el cual no se observó buena respuesta. (Tabla 18, Gráfica 14).

Tabla 18

| Grupo III | Médico | Paciente |
|------------------|---------------|-----------------|
| Muy Bueno | 6 | 8 |
| Bueno | 5 | 6 |
| Regular | 4 | 0 |
| Malo | 0 | 1 |

Tabla comparativa del Resultado cosmético por el médico y por el paciente entre cada grupo al final del estudio.

| | Muy Bueno | Bueno | Regular | Malo |
|----------|------------------|--------------|----------------|-------------|
| Gpo. I | 0 | 4 | 5 | 6 |
| Gpo. II | 10 | 5 | 0 | 0 |
| Gpo. III | 6 | 5 | 4 | 0 |



Gráfica 14 .-Comparación del Resultado cosmético entre cada grupo al final del estudio.

Conclusiones

Desglosando los resultados y a partir de los objetivos planteados, se llegó a las siguientes conclusiones que nos aportan un mejor conocimiento acerca del tratamiento de las QA:

- 1.- La incidencia de Queratosis actínicas en el Centro Dermatológico Pascua durante el año de realización de este trabajo fué de 0.88%, y la prevalencia de 1.14%, lo cual coincide con lo publicado por otros autores.
- 2.- Los grupos de edad más afectados se encontraron entre los 66 y 75 años de edad, coincidiendo esto con lo reportado previamente en la literatura, pudiendo explicarse en relación al hecho de que en estos grupos de edad el daño solar ya es crónico, además de presentar otros factores condicionantes. En nuestra muestra el grupo que se encontró dentro de un rango más homogéneo en lo que respecta a la distribución por edades fué el número 1.
- 3.- Observamos un predominio importante del sexo femenino, lo cual no coincide con las estadísticas de otros autores. Lo anterior pudiera atribuirse a que en la actualidad la mujer, por las nuevas fuentes de trabajo, se encuentra expuesta a los mismos factores de riesgo que el hombre, además de preocuparse más por su apariencia física y exponerse más al sol por el deseo de broncearse.
- 4.- La primera consulta a este Centro después de iniciado el padecimiento fué, en promedio de 6.5 años. Los factores principales fueron la poca importancia por parte del paciente hacia su dermatosis y falta de orientación adecuada.

- 5.- Con respecto al lugar de residencia, se corrobora que esta dermatosis es cosmopolita, ya que los pacientes provenían tanto de áreas urbanas, como de áreas rurales.
- 6.- La mayoría de los pacientes, por su edad, se dedicaba a las labores del hogar.
- 7.- El tipo de piel más afectado fué el número III, según la Clasificación de Fitzpatrick, siendo homogéneo en cuanto a distribución en los 3 grupos de estudio.
- 8.- La localización de las lesiones mostró un marcado predominio por dorso de nariz, lo cual es característico del padecimiento.
- 9.- El diámetro promedio de las lesiones al inicio de esta investigación fluctuó de 6 mm a 1 cm, lo cual también coincide con lo señalado por otros autores.
- 10.- Las lesiones múltiples predominaron en la mayoría de los pacientes.
- 11.- La variedad clínica más frecuente fué la plano-pigmentada.
- 12.- Los resultados obtenidos en este estudio mostraron, aunque el seguimiento de los pacientes fué relativamente corto (90 días), un índice de curación adecuado en los grupos II y III, evidenciado esto por la disminución en el número de lesiones. En ambos grupos se observó mejoría clínica, sin embargo en el grupo tratado con la combinación de 5-FU y Criocirugía existió un mayor porcentaje de mejoría importante y moderada, mientras que en el Grupo III la mejoría tendió a ser moderada y leve. Por otra parte, se disminuyeron notablemente las

molestias del paciente al recibir estas modalidades terapéuticas; la cicatrización fué más rápida y se acortó el tiempo de tratamiento. Así mismo, el resultado cosmético y la calificación del tratamiento por el paciente fueron más favorables en estos grupos. No se observaron efectos colaterales secundarios a la aplicación de los fármacos que, además, fueron bien tolerados por los pacientes, lo que corrobora que se puede considerar a estas modalidades como procedimientos seguros y efectivos. En el Grupo I, aunque hubo mejoría clínica, ésta no fué tan evidente como en los otros grupos, hubo más efectos secundarios, y la pigmentación fué persistente hasta el final del estudio, con un resultado cosmético que fué catalogado como de regular a malo en la mayoría de los pacientes.

- 13.- En base a los resultados obtenidos en esta investigación, podemos afirmar que el tratamiento más efectivo, fué el del grupo tratado con 5-FU combinado con criocirugía, ya que se obtuvo un buen índice de curación, en corto tiempo, con menos efectos adversos para el paciente y con los mejores resultados cosméticos.

- 14.- Finalmente, cabe señalar que con el presente estudio se ofrece una alternativa terapéutica efectiva que resulta más rápida, con menores efectos secundarios; sencilla en su metodología, siempre pensando en el bienestar del paciente.

Comentarios

De acuerdo a los resultados obtenidos en este trabajo, consideramos que, efectivamente, la combinación de 5-FU con criocirugía es una muy buena alternativa terapéutica en el tratamiento de las QA.

La aplicación de 5-FU sólo por 10 noches elimina la posibilidad de desarrollar una dermatitis irritativa severa, o de incomodidades que hagan abandonar el tratamiento. El empleo de esta técnica es sencillo, y los resultados a corto plazo son notables, ya que se obtiene curación con un adecuado resultado cosmético sin los efectos secundarios ya comentados, permitiendo al paciente realizar sus labores cotidianas sin limitaciones.

CUARTA PARTE

ICONOGRAFIA

Grupo I. Pacientes tratados con 5-FU solamente.

Paciente 1 Antes del tratamiento.

Paciente 1 Después del tratamiento.

Paciente 2 Antes del tratamiento.

Paciente 2 Después del tratamiento.

GRUPO II. Pacientes tratados con 5-FU combinado con Criocirugía.

Paciente 3 Antes del tratamiento.

Paciente 3 Después del tratamiento.

Paciente 4 Antes del tratamiento.

Paciente 4 Después del tratamiento.

GRUPO II

Paciente 5 Antes del tratamiento.

Paciente 5 Después del tratamiento.

Paciente 6 Antes del tratamiento.

Paciente 6 Después del tratamiento.

GRUPO II

Paciente 7 Antes del tratamiento.

Paciente 7 Después del tratamiento.

GRUPO III. Pacientes tratados con Criocirugía solamente.

Paciente 8 Antes del tratamiento.

Paciente 8 Después del tratamiento.

Paciente 9 Antes del tratamiento.

Paciente 9 Después del tratamiento.

GRUPO III

Paciente 10 Antes del tratamiento. Paciente 10 Después del tratamiento.

ANEXO 1

CENTRO DERMATOLOGICO PASCUA

QUERATOSIS ACTINICAS: TRATAMIENTO CON 5-FLUOROURACILO

COMBINADO CON CRIOCIRUGÍA

CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____ **Edad** _____ **No. de paciente** _____

Sexo: _____ **Ocupación** _____

Lugar de origen _____ **Lugar de residencia** _____

1.-Tipo de piel I() II() III() IV() V() VI()

2.-Porcentaje de afectación: -25%() 25-50%() +50%()

3.-Número de lesiones: 1-10 () 11-20() 21-30() 31-40() 41-50()

4.-Topografía: Frente () Mejillas () Mentón () Nariz ()

5.-Variedad clínica: Hipertrófica () Atrófica () Plano- Pigmentada()

6.-Tratamiento previo: Sí () No () Fecha _____ Tipo _____

| 7.- Tx con 5-FU | | 8.- Tx con criocirugía | |
|------------------------|-------|-------------------------------|-------|
| Fotografía de control | Fecha | Fotografía de control | Fecha |
| Inicial | | Inicial | |
| 2° | | 2° | |
| 3° | | 3° | |
| 4° | | 4° | |
| 5° | | 5° | |
| 6° | | 6° | |

Anexo 1

9.- Evolución de los efectos secundarios. Se utilizó una escala del 0 al 3.

| | Día No. () |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Eritema | | | | | |
| 0.-Ausente | () | () | () | () | () |
| 1.-Leve | () | () | () | () | () |
| 2.-Moderado | () | () | () | () | () |
| 3.-Severo | () | () | () | () | () |
| | | | | | |
| Ulceración | | | | | |
| 0 -Ausente | () | () | () | () | () |
| 1.-Leve | () | () | () | () | () |
| 2.-Moderada | () | () | () | () | () |
| 3.- Severa | () | () | () | () | () |
| | | | | | |
| Pigmentación | | | | | |
| 0.-Ausente | () | () | () | () | () |
| 1.-Leve | () | () | () | () | () |
| 2.-Moderada | () | () | () | () | () |
| 3.-Severa | () | () | () | () | () |
| | | | | | |
| Dolor | | | | | |
| 1.-Ausente | () | () | () | () | () |
| 2.-Leve | () | () | () | () | () |
| 3.-Moderado | () | () | () | () | () |
| 4.-Severo | () | () | () | () | () |
| | | | | | |
| Necrosis y/o Escara | | | | | |
| 1.-Ausente | () | () | () | () | () |
| 2.-Leve | () | () | () | () | () |
| 3.-Moderada | () | () | () | () | () |
| 4.-Severa | () | () | () | () | () |
| | | | | | |
| Descamación | | | | | |
| 1.-Ausente | () | () | () | () | () |
| 2.-Leve | () | () | () | () | () |
| 3.-Moderada | () | () | () | () | () |
| 4.-Severa | () | () | () | () | () |

Anexo 1

10.- Complicaciones del tratamiento establecido:

- a) Edema () Fecha _____
- b) Infección () Fecha _____
- c) Hiperpigmentación () Fecha _____
- d) Quistes de Miliun () Fecha _____
- e) Cicatriz Hipertrófica () Fecha _____
- f) Hipopigmentación () Fecha _____
- g) Atrofia () Fecha _____
- h) Alopecia () Fecha _____
- i) Retracción () Fecha _____
- j) Otras () Fecha _____

11.-Acción requerida para el manejo del efecto secundario:

12.-Complicaciones: Sí () No () Fecha _____ Duración _____
Severidad _____ Causa _____ Acción requerida _____

13.-Calificación del tratamiento por el paciente al final del estudio:

- I. Malo ()
- II. Regular ()
- III. Bueno ()
- IV. Muy bueno ()

Anexo 1

14.-Resultado cosmético por el médico al final del estudio:

- I. Malo ()
- II. Regular ()
- III. Bueno ()
- IV. Muy bueno ()

15.- Número de lesiones al final del estudio:

1-10 () 11-20() 21-30() 31-40() 41-50()

16.-Dermatosis asociadas:

Sí () No () Especifique _____

17.-Comentarios del médico tratante.

18.-Firma del médico tratante

ANEXO 2

**Centro Dermatológico Pascua
Carta de información y consentimiento**

México, D. F., a de 199

A quien corresponda:

Por medio de la presente, hago constar que he sido informado satisfactoriamente sobre mi padecimiento y de la necesidad de que la (s) lesión (es) que presento sea (n) tratada(s) por medio de _____ y autorizo la utilización de este método

De conformidad en que dicho procedimiento servirá para solucionar mi enfermedad, y haciendo pleno uso de mis facultades mentales, deslindo de toda responsabilidad a él (los) médico (s) y demás personal de esta Institución por los riesgos o complicaciones que pudieran ocurrir en mi organismo durante o como consecuencia del tratamiento, el cual autorizo voluntariamente.

Atentamente.

Nombre del paciente _____ Edad _____

Firma del paciente o responsable

Testigo.
Nombre y Firma

Testigo.
Nombre y Firma

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Barnadas MA. Aspectos positivos y negativos de la acción de los rayos ultravioleta sobre la piel. *Piel* 1990;5:157-159.
- 2.- Alonzo O. Fotodermatosis. *Rev C Dermatol Pascua*. 1992; 2; 17-27.
- 3.- Abad R. Alteraciones cutáneas por radiaciones del espectro electromagnético. *Piel* 1994; 9: 166-185.
- 4.- Giménez AM, Giménez JM. Envejecimiento cutáneo. *Piel* 1990; 5: 305-310.
- 5.- Yaar M, Gilchrist B. Cellular and molecular mechanisms of cutaneous aging. *J Dermatol Surg Oncol* 1990; 16:915-922.
- 6.- Villarrubia V, González S, Cuevas J. Alteraciones inmunológicas provocadas por la radiación ultravioleta: su relación patogénica con el fotoenvejecimiento y la aparición de cáncer de piel. *Piel* 1996; 11: 462-470.
- 7.- Valcuende F. La célula de Langerhans. *Piel* 1982; 2: 258-262.
- 8.- Castells A. Inmunología y Fotobiología. *Piel* 1987; 3: 113-116.
- 9.- Callen J, Brickers R, Moy R. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1998; 36:650-653.
- 10.- Puig L. Antioncogenes, proteínas supresoras y ciclo celular. Implicaciones en dermatología oncológica. *Piel* 1995; 10: 8-10.
- 11.- Pizarro A. ¿Qué significa una tinción positiva para la proteína P53? *Piel* 1995;10:57-59.
- 12.- Sáenz MC, García FJ. La apoptosis en dermatología. *Piel* 1996; 11: 1-3.
- 13.- Astals M, Martí RM. Apoptosis y piel. *Piel* 1996; 11 24-25.
- 14.- Friedman R, Rigel D, Kopf A. *Cáncer de Piel*. Buenos Aires Argentina: Editorial Médica Panamericana, 1993: 46-48.
- 15.- Robles M, Gutiérrez M, Sánchez G. et al. Queratomas actínicos: Estudio epidemiológico, clínico e histológico. *Actas Dermo-Sif* 1989; 3: 129-139.
- 16.- Pinkus H. *Actinic Keratoses. Cancer of the Skin*. USA: W B Saunders Company, 1976: 437-444.
- 17.- Marks R, Rennie G, Selwood T. The Relationship of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma to solar keratoses. *Arch Dermatol*, 1988; 124: 1039-1042.
- 18.- Marks R. The role of treatment of actinic keratoses in prevention of morbidity and mortality due to squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1991; 127:1031-1033.
- 19.- Dodson J, De Spain J, Hevelt J et al. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1029-1031.

- 20.- Ackerman B. Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. Philadelphia: Lea and Feluger, 1978: 201.
- 21.- Lever W, Schaumburg-Lever G. Histopatología de la piel. Boston, Massachussets: Editorial Intermédica, 1991: 509-514.
- 22.- Kwa R, Campana K, Moy L. Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1992; 26: 1-26.
- 23.- Arenas R. Dermatología. Atlas de diagnóstico y tratamiento. México, D. F. Editorial Mc Grawhill-Interamericana, 1996: 2a. edición. 477-478.
- 24.- Fitzpatrick T, Eisen A, Wolff K. Dermatología en Medicina General. Buenos Aires. Editorial Médica-Panamericana, 866-869.
- 25.- Commens C. Fallacies in measuring remission rate and conversion rate to squamous cell carcinoma. Br J Dermatol 1987; 124: 680-683.
- 26.- Frost C, Green A. Epidemiology of solar keratoses. Br J Dermatol 1994; 131: 455-464.
- 27.- Drake I, Chairman R, Cornelison R et al. Guidelines of care for actinic keratoses. J Am Acad Dermatol 1994; 127: 95-98.
- 28.- Suchniak. JK, Tsichen A, y Goldberg J. Hiperqueratotic proliferative actinic keratoses. A clinical and histological study. J Pathol 1995, 13; 23-29.
- 29.- Pinkus H, Mehregan S. A guide to Dermatohistopathology. USA: Appleton Century Crofts, 1976: 2nd edition 497-502.
- 30.- Dinehart S, Sánchez R. Spreading pigmented actinic keratoses: an electron microscopic study. Arch Dermatol 1988; 124: 680-683.
- 31.- Corti RN, Abulafia A, Vignale W. Acido tricloroacético. Su aplicación tópica. Estudio experimental histológico sobre piel normal. Rev Arg Dermatol 1989; 10-26.
- 32.- Barba Gómez J, Nieves H, Morales MA. Peeling químico con ácido tricloroacético. Dermatología Rev Mex 1996; 40: 118-122.
- 33.- Olsen E, Abebethy L, Kulp-Shorten C, et al. A double-blind vehicle controlled study evaluating Masoprocol cream in the treatment of actinic keratoses on the head and neck. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 738-743.
- 34.- Monheit, G. The Jessner's-trichloroacetic acid peel. Dermatologic Clin 1995; 13: 277-283.
- 35.- Efidix Roche. México, D.F. Productos Roche, 1985: 8-39.
- 36.- Auerback R. Topical Chemoterapy. Cancer of the skin. USA; WB Saunders Company; 1976: 1588-1591.

- 37.- Rodríguez J. Tesis de postgrado. El 5-fluorouracilo en Dermatología. México, D.F. 1986: 6-61.
- 38.- Rodríguez R. Vademecum académico de medicamentos. México, D.F. UNAM 1989: 367-368.
- 39.- Katzung B. Farmacología básica y clínica. Editorial El Manual Moderno, México, D. F. 978-979.
- 40.- Mark M, Welch MC, William et al. 5-fluorouracil iontophoretic therapy for Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 956-8.
- 41.- Pearlman D. Weekly pulse dosing: effective and comfortable topical 5-fluorouracil treatment of multiple facial actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 665-667.
- 42.- Epstein E. Does intermittent pulse topical 5-fluorouracil therapy allow destruction of actinic keratoses without significant inflammation? *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 77-80.
- 43.- Miller B, Shavin J, Cognetta A y cols. Nonsurgical treatment of basal cell carcinomas with intralesional 5-fluorouracil/epinephrine injectable gel. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 72-77.
- 44.- Ditre CH, Griffin T, Murphy G et al. Effects of alfa hidroxy acids on photoaged skin: a pilot clinical, histologic and ultrastructural study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 187-95.
- 45.- Tejada C, De Alba L. Alfa hidroxi-ácidos en Dermatología. *Rev C Dermatol Pascua* 1983; 3: 109-11.
- 46.- Brown-Falco O, Schuppli R, Grupper Ch. Retinoids. Advances in basic research and therapy. Heidelberg, New York; 1981: 117-129.
- 47.- Bercowith Y. Topical chemoterapy of actinic keratoses of the upper extremity with Tretinoin and 5-fluorouracil. A double blind controlled study. *Br J Derrmatol* 1987; 116: 549-552.
- 48.- Edwards L, Levine N, Smiles K. The effect of topical interferon alpha 2b on actinic keratoses. *J Dermatol Surg Oncol.* 1990; 16: 446-449.
- 49.- Villareal A, Assad C, Gonzáles S et al. El láser CO₂ en Dermatología. *Dermatología Rev Mex* 1994; 38: 37-41.
- 50.- Fernández JM, Blasi A. Fundamentos técnicos e indicaciones del láser CO₂ en dermatología. *Piel* 1989; 4: 145-151.
- 51.- Beard J, Smith K, Skelton H. Combination chemoterapy with 5-fluorouracil, folinic acid and alpha interferon producing histologic features of graft-versus-host disease. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 325-330.

- 52.- Sander C, Pfeiffer C, Kligman A et al. Chemotherapy for disseminated actinic keratosis with 5-fluorouracil and isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 236-239.
- 53.- Abadir D. Combination of topical 5-fluorouracil with cryotherapy for treatment of actinic keratoses. *J Dermatol Surg Oncol* 1983; 9: 403-404.
- 54.- Smandia J. Crioterapia. *Piel* 1987; 2: 270-275.
- 55.- Dawber R, Colver G, Jackson A. Cutaneous cryosurgery. Principles and clinical practice. Connecticut: Brymill Corporation, 1992: 1-81.
- 56.- Seijo J. Tesis de postgrado en Oncología cutánea. Tratamiento del epiteloma basocelular con criocirugía. México, D.F., 1991: 1-17.
- 57.- Zacarian SA. Cryogenics: The cryolesion and the pathogenesis of cryonecrosis. St. Louis MO: The CV Morley Co. 1985: 1-30.
- 58.- Ferrer J. Criocirugía. Avances recientes. *Dermatología Rev Mex* 1993; XXXII: 96-98.
- 59.- Torre D. Cryosurgery. Cancer of the skin. USA; WB Saunders Company, 1976: 1569-1587.
- 60.- Torre D. Cryosurgery of common skin tumors. USA WB Saunders Company, 1976: 120-133.
- 61.- Seijo J, Gutiérrez E, Medina A et al. Tratamiento del epiteloma basocelular con criocirugía: 2 años de experiencia en el manejo y seguimiento de 39 pacientes. *Rev C Dermatol Pascua* 1992; 1: 96-102.
- 62.- Silva J, Welsh O. Criocirugía en Dermatología. Generalidades. *Dermatología Rev Mex* 1990; XXXIV: 277-279.
- 63.- Lubritz R. Superficial cryosurgery. Skin surgery. USA; WB Saunders Company, 1987: 448-455. USA; WB Saunders Company, 1976: 1569-1587.
- 64.- Holt P. Cryotherapy for skin cancer. Results over a period of 5 years using liquid nitrogen spray cryosurgery. *Br J Dermatol* 1988; 199: 231-240.
- 65.- Drake L, Roger Ch, Deftles R et al. Guidelines of care of cryosurgery. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 648-653.
- 66.- Lubritz R. Cryosurgery of benign and premalignant cutaneous lesions. *Cutis* 1971; 123: 55-72.
- 67.- Kuflick E. Cryosurgery updated. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 925-944.
- 68.- Alonso G, Sánchez L, Gil J. Crioglobulinemias. *Piel* 1987; 2: 190-195.