

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**  
**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**  
**SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**CENTRO DERMATOLÓGICO “DR. LADISLAO DE LA PASCUA”**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN**  
**DERMATOLOGÍA**

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADA EN LA EVIDENCIA PARA**  
**EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE QUERATOSIS**  
**ACTÍNICAS**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**  
**BIBLIOGRÁFICA**



**PRESENTADO POR: DRA. DONAJÍ SÁNCHEZ FERRA**  
**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

**DIRECTOR: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ**  
**ASESORES DE TESIS: DR. DANIEL ALCALÁ PÉREZ**  
**DRA. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO**



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.

**Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia para el  
Diagnóstico y Tratamiento de Queratosis Actínicas**

**Dra. Donají Sánchez Ferra**

**Vo. Bo.**

**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz  
Profesor Titular del Curso de Especialización  
en Dermatología**

**Vo. Bo.**

**Dr. Antonio Fraga Mouret  
Director de Educación e Investigación**

**Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia para el  
Diagnóstico y Tratamiento de Queratosis Actínicas**

**Dra. Donají Sánchez Ferra**

**Vo. Bo.**

**Dr. Daniel Alcalá Pérez  
Jefe de Enseñanza e Investigación  
Asesor**

## ÍNDICE

Resumen .....	2
Usuarios.....	4
Beneficiarios .....	4
Impacto esperado en la salud .....	4
Oportunidades de investigación .....	5
Metodología	
Protocolo de búsqueda .....	6
Evidencias y Recomendaciones .....	7
Validación de la calidad metodológica .....	8
Validación del contenido clínico .....	10
Antecedentes .....	12
Justificación .....	20
Objetivo .....	20
Diagnóstico de queratosis actínicas .....	21
Tratamiento de queratosis actínicas	
Tratamiento de 1ª línea.....	29
Otros tratamientos.....	47
Terapia de mantenimiento .....	61
Algoritmos.....	68
Anexos	
Anexo 1. Sistemas de clasificación de niveles de evidencias y recomendaciones.....	71
Anexo 2. Tipos de Láser .....	75
Anexo 3. Clasificación de peelings.....	76
Anexo 4. Instrumento AGREE .....	77
Anexo 5. Instrumento Clínico para validación de GPC .....	84
Definición de términos, abreviaturas o siglas.....	94
Bibliografía .....	95

## RESÚMEN

Las queratosis actínicas (QA) son lesiones intraepidérmicas premalignas de la piel causadas por la exposición excesiva a la radiación solar, representan áreas focales de proliferación y diferenciación anormal de los queratinocitos que lleva a un riesgo bajo de progresión a Carcinoma de células escamosas (CEC). (Berker DD 2007)

Hoy en día, la QA debe considerarse como un carcinoma de células escamosas in situ y como tal debe ser manejado usando alguna de las terapéuticas alternativas aprobadas disponibles. (Rossi R 2009)

Recientemente se ha hecho una propuesta para redefinir la QA como una "neoplasia queratinocita intraepitelial" (NQI) con tres grados de evolución. En el primer nivel, las lesiones son solamente palpables (grado I), en el segundo, estas aparecen moderadamente engrosadas (grado II), mientras que en tercer nivel, estas son gruesas e hiperqueratósicas (grado III). (Rossi R 2009)

Es la tercera causa más frecuente de consulta de dermatología en los Estados Unidos y de acuerdo con la Academia Americana de Dermatología, el 60% de los individuos predispuestos mayores de 40 años de edad tienen al menos una lesión. (Lober BA 2000)

En el Centro Dermatológico Pascua se reporta una incidencia del 2005 al 2009 de 3 pacientes por cada 1000 que acuden a la consulta.

Son más frecuentes en hombres que en mujeres, aumenta con la edad y tiene predisposición por individuos con piel clara que en personas de piel oscura. (Salashe SJ 2000)

La característica histopatológica es la displasia epitelial, ésta puede limitarse a la capa basal o extenderse a todo el grosor de la epidermis, donde el diagnóstico diferencial con la Enfermedad de Bowen es difícil. (Berker DD 2007)

Las QA están ampliamente consideradas como lesiones premalignas con bajo potencial de malignidad y alto potencial de regresión espontánea. Se presentan como discretas, en ocasiones confluentes placas eritematoescamosas, únicas o múltiples, predominantemente en zonas expuestas al sol, generalmente en

personas de edad media y avanzada. A menudo son asintomáticas, aunque puede causar dolor o prurito.

La evolución puede seguir 1 de 3 vías: regresión, persistir sin cambios, o progresar a carcinoma invasor de células escamosas. El porcentaje real de progreso a carcinoma invasor de células escamosas sigue siendo desconocida, y las estimaciones han variado desde un mínimo de 0,1% hasta un máximo de 10%. (Salashe SJ 2000, Frost CA 1994) También puede progresar a un carcinoma de células basales, un paradigma que originalmente no había sido considerada en el perfil de riesgo de las QA, aunque son necesarias más investigaciones para confirmar esta relación.

Con las modalidades de tratamiento disponibles actualmente pueden curarse la mayoría de las QA (los porcentajes de curación pueden alcanzar hasta el 90%). (Dinehart SM 2000)

El método de tratamiento usado más frecuentemente es el 5- Fluorouracilo y la congelación con nitrógeno líquido, sin embargo, el método de congelación es muy destructivo y puede dejar lesiones hipopigmentadas en la piel tratada. (Chiarello SM 2000)

Otros tratamientos menos destructivos son curetaje, electrocauterización, termoabrasión, láser y peeling clínicos, todos con desventajas similares, como irritación. (Dinehart SM 2000)

En cuanto al tratamiento médico de la QA, se utiliza frecuentemente 5-fluorouracilo (5-FU). Este método tiene la ventaja de tratar grandes áreas y lesiones subclínicas, pero es necesario un período de tratamiento relativamente largo y es parcialmente eficaz para eliminar las QA profundas o hiperqueratósicas. (Dinehart SM 2000)

El 5 Fluorouracilo también produce erosiones indeseables y dolorosas. Por esto, es necesario desarrollar un tratamiento eficaz de la QA, que se tolere bien y que sea aceptable para los pacientes.

En general, estas lesiones pueden ser erradicadas con seguridad y eficacia, por lo tanto, la terapia está justificada.

## **PROPÓSITO CLÍNICO**

Diagnóstico y Tratamiento

## **USUARIOS**

➤ Dermatólogos , dermato-oncólogos

## **BENEFICIARIOS**

La guía podrá ser aplicable en todos los pacientes adultos (>18 años) que presenten queratosis actínicas, ya que se enfoca al diagnóstico y tratamiento.

La incidencia tanto del cáncer cutáneo no melanoma como de las lesiones precursoras está en continuo aumento, por lo que es importante tener una adecuada formación oncológica, no solo para su correcto diagnóstico, sino también para que su manejo terapéutico sea el adecuado. Aunque es un tema controvertido, actualmente la mayoría de autores consideran que la queratosis actínica no es un precursor del carcinoma de células escamosas, sino un estadio inicial del mismo, y que por tanto debe ser tratada.

En esta guía no se abordará el fotodaño en general, ni el cáncer de piel no melanoma.

## **IMPACTO ESPERADO EN LA SALUD**

Diagnóstico temprano y oportuno

Tratamiento, referencia oportuna y eficiente

Mejora de la calidad de la atención médica

Prevención de Cáncer de piel no melanoma.



## **OPORTUNIDADES DE INVESTIGACIÓN**

Existe una necesidad de más investigación ya que la incidencia de Cáncer de piel no melanoma (CPNM) aumenta cada año y el número de receptores de trasplante también es cada vez mayor. La prevención de los cánceres de piel en estos grupos debe ser una prioridad, no sólo desde la perspectiva del paciente, sino también en cuanto a los ahorros económicos para los servicios de salud. Deben realizarse estudios controlados aleatorios adicionales de las intervenciones identificadas en esta revisión.

Se necesita investigación adicional para determinar la eficacia de la tretinoína al 0,025% para los pacientes con fotodaño, así como del tazaroteno, la isotretinoína y los hidroxiácidos.

Para establecer la eficacia de estos tratamientos y procedimientos quirúrgicos, los ensayos clínicos deben seguir a los participantes durante un período más prolongado para evaluar la calidad de vida. Se necesitan más ensayos sobre técnicas quirúrgicas, con tamaños de muestra más grandes.

## METODOLOGÍA PARA LA ELABORACIÓN DE LA GPC

- 1) El proceso de elaboración de una GPC es costoso, requiere mucho tiempo y recursos humanos, así como personal con experiencia en el desarrollo de guías, habilidades en búsqueda bibliográfica y en lectura crítica.

Consecuentemente la adaptación de una GPC basada en la evidencia y de alta calidad metodológica es una opción efectiva y eficiente para muchas organizaciones sanitarias, con lo cual se evita desperdicio de recursos.

(Viana-Zulaica C, 2005)

Con base en lo anterior se decidió realizar una adaptación de GPC para el diagnóstico y tratamiento de queratosis actínicas.

- 2) Protocolo de búsqueda y resultados:

Para buscar guías de práctica clínica se utilizaron los siguientes buscadores: Pubmed, Ovid, Tripdatabase, MD consult, Clearinghouse, Sumsearch.

Se estableció una secuencia estandarizada para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica (GPC) utilizando los siguientes términos y combinaciones: actinic keratosis, solar keratosis, actinic keratosis practice guideline, actinic keratosis systematic review, actinic keratosis meta-analysis, imiquimod, 5 fluorouracil, diclofenac, Cryosurgery, photodynamic therapy. También se realizó la búsqueda de sinopsis en las bases de datos *Up-to-Date*, *DynaMed*, y *Ovid-EBM reviews* (Cochrane, ACP journal club).

Se seleccionaron las guías de práctica clínica con los siguientes criterios:

1. Idioma inglés
2. Metodología basada en evidencia
3. Consistencia y claridad en las recomendaciones
4. Publicación reciente

Se obtuvieron 3 guías clínicas Europeas las cuales trataban como tal de guías de práctica clínica relacionadas con la terapéutica de queratosis actínicas:

G1. Berker DD, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. *British Journal of Dermatology* 2007 156, pp222–230

G2. Rossi R, Calzavara-Pinton PG, Giannetti A, et al. Italian guidelines and therapeutic algorithm for actinic keratoses. G Ital Dermatol Venereol 2009; 144 (6): 713-23.

No maneja fuerza de evidencia ni niveles de recomendación.

G3. Stockfleth H, Kerl E , et al. Guidelines for the management of actinic keratoses. Eur J Dermatol 2006; 16 (6): 599-606

Las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohorte y otros estudios descriptivos se buscaron en: Cochrane, Ovid, Pub med, MD consult.

Se encontraron los siguientes:

Guías de Práctica clínica:	4
Ensayos clínicos:	6
Revisiones sistemáticas:	7
Artículos de revisión:	26
Estudios cuasiexperimentales:	14
Consenso:	1

### **3) Sistema de clasificación de evidencias y recomendaciones:**

Las recomendaciones señaladas en esta guía, son producto del análisis de las guías de práctica clínica internacionales seleccionadas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura.

La presentación de la evidencia y recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Cada referencia empleada tiene un sistema para clasificar la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, las cuales se describen en el Anexo 1 de la Guía de Práctica Clínica.

Referencia de los símbolos empleados en esta guía:

NE: Nivel de evidencia

FR: Fuerza de recomendación

4) Proceso de validación:

#### **a. Validación de la calidad metodológica**

El instrumento AGREE es una herramienta genérica diseñada principalmente para ayudar a productores y usuarios de guías de práctica clínica, en la evaluación de la calidad metodológica de éstas. Entendiendo como calidad metodológica a la confianza en que los sesgos potenciales del desarrollo de la guía han sido señalados de forma adecuada y en que las recomendaciones son válidas tanto interna como externamente y se pueden llevar a la práctica. Evalúa juicios acerca de los métodos utilizados en el desarrollo de las guías, el contenido de las recomendaciones finales y los factores relacionados con su aceptación.

La mayor parte de los criterios incluidos en el Instrumento AGREE se basan en asunciones teóricas, más que en evidencias empíricas. Han sido elaborados mediante discusiones entre investigadores de varios países que tienen una amplia experiencia y conocimiento sobre guías de práctica clínica.

#### **Estructura y contenido del Instrumento AGREE**

AGREE consiste en 23 preguntas clave organizadas en seis áreas. Cada área intenta abarcar una dimensión diferenciada de la calidad de la guía.

Alcance y objetivo (preguntas 1-3) se refiere al propósito general de la guía, a las preguntas clínicas específicas y a la población diana de pacientes.

Participación de los implicados (4-7) se refiere al grado en el que la guía representa los puntos de vista de los usuarios a los que está destinada.

Rigor de la elaboración (8-14) hace referencia al proceso utilizado para reunir y sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y para actualizarlas.

Claridad y presentación (15-18) se ocupa del lenguaje y del formato de la guía.

Aplicabilidad (19-21) hace referencia a las posibles implicaciones de la aplicación de la guía en aspectos organizativos, de comportamiento y de costes.

Independencia editorial (22-23) tiene que ver con la independencia de las recomendaciones y el reconocimiento de los posibles conflictos de intereses por parte del grupo de desarrollo de la guía.

#### Documentación

Los evaluadores deberían intentar identificar toda la información relativa al proceso de elaboración de una guía antes de ser evaluada. Esta información puede ser incluida en el mismo documento que las recomendaciones o puede ir resumida en un informe técnico aparte, en publicaciones o en informes de política sanitaria. Recomendamos que lea la guía y toda la documentación acompañante antes de comenzar la evaluación.

#### Número de evaluadores requerido

Recomendamos que cada guía sea evaluada por, al menos, dos evaluadores y preferiblemente por cuatro dado que esto aumentará la fiabilidad de la evaluación.

#### Escala de respuestas

Cada ítem está graduada mediante una escala de 4 puntos desde el 4 "Muy de acuerdo" hasta el 1 "Muy en desacuerdo", con dos puntos intermedios: 3 "De acuerdo" y 2 "En desacuerdo". La escala mide la intensidad con la que un criterio ha sido cumplido.

#### Guía del usuario

Hemos proporcionado información adicional. Esta información pretende ayudarle a comprender las cuestiones y conceptos planteados. ([www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org))

## Comentarios

Junto a cada ítem hay un recuadro para comentarios. Por favor, use el recuadro para explicar las razones de sus respuestas.

## Puntuación de las áreas

Las puntuaciones de las distintas áreas pueden calcularse sumando todos los puntos de los individuales de un área y estandarizando en total, cómo porcentaje sobre la máxima puntuación posible de esa área.

## Nota:

Las puntuaciones de las seis áreas son independientes y no deber ser agregadas en una única puntuación de calidad. Aunque las puntuaciones de las áreas pueden ser útiles para comparar guías y para apoyar la decisión sobre si utilizar o recomendar una guía de práctica clínica, no es posible establecer umbrales, para dichas puntuaciones, que identifiquen una guía como “buena” o como “mala”.

## Evaluación general

Al final del documento se incluye un apartado para realizar una evaluación general. Contiene una serie de opciones “Muy recomendada”, “Recomendada (con condiciones o modificaciones)”, “No recomendada”, y “No se sabe”. La evaluación general requiere que el evaluador haga un juicio sobre la calidad de la guía teniendo en cuenta cada uno de los criterios de evaluación.

## **b. Validación del contenido clínico**

Se consideró necesario crear un instrumento con enfoque clínico, como resultado de analizar el alcance del instrumento AGREE en cuanto a su capacidad para identificar omisiones o redundancias específicas, íntimamente relacionadas al aspecto clínico. Este es un instrumento genérico con enfoque clínico, que se elaboró y validó en apariencia y contenido, por un grupo de médicos con diferentes especialidades y con grado de maestros.

El proceso de elaboración y validación se realizó de noviembre a diciembre de 2007 mediante la técnica formal de consenso de grupo nominal. Dicho método pretende obtener una visión colectiva de expertos sobre un tema a partir de rondas repetidas de preguntas. Los participantes en el proceso son reunidos repetidamente hasta obtener un acuerdo cercano a 100%. El consenso se obtuvo por un procedimiento de agregación de juicios individuales.

#### Autores

a) María Luisa Peralta Pedrero

Medica Familiar, Maestra en Ciencias, Investigador Asociado A

b) Laura del Pilar Torres Arreola

Medica Familiar, Maestra en Ciencias, Investigador Asociado B

c) Adriana Abigail Valenzuela Flores

Pediatra, Maestra en Ciencias, Investigador

d) Aide Sandoval Mex

Pediatra, Maestra en Ciencias

e) Norma Patricia Constantino Casas

Medica Familiar, Maestra en Ciencias, Investigador

f) Agustina Consuelo Medécigo Micete

Medica Familiar, Maestra en Ciencias

g) Antonio Barrera Cruz

Medico internista y reumatólogo, Maestro en Ciencias

h) Yuribia Karina Millan Gamez

Oftalmóloga

I) Virginia Rosario Cortés

Pediatra, Maestra en Ciencias

## **ANTECEDENTES**

### **EPIDEMIOLOGÍA**

Las queratosis actínicas son lesiones comunes, especialmente en áreas expuestas al sol como la cara, piel cabelluda, orejas y brazos en sus caras laterales, especialmente en pacientes caucásicos con fototipo claro 1 y 2 en la escala de Fitzpatrick, con más alta prevalencia entre varones de edad avanzada. (Salashe SJ 2000, Anwar J 2004, Rossi R 2009)

En Estados Unidos la QA es responsable de más de 2 millones de visitas a los dermatólogos cada año, representando la tercera causa más frecuente de consulta dermatológica. (Feldman SR 1999)

La prevalencia total se encuentra entre el 11% y 25% de la población general hasta un máximo de 60% en individuos caucásicos mayores de 40 años de edad en el hemisferio sur, como Australia, donde las tasas de prevalencia pueden superar el 50 por ciento en mayores de 40 años. En general, la queratosis actínica se estima en un 40-60% de la población australiana mayor de 40 años. ( Anwar J 2004, Feldman SR 1999, Frost CA 1998)

Parece ser más común en hombres que en mujeres, existe un aumento en la prevalencia con la edad de 60 a 80 años en hombres, pero no en mujeres, y la tasa de nuevas QA se estimó de 149 por 1000 personas. Por lo que las QA están presentes en 3-6% de los pacientes del sexo masculino entre los 40-49 años, esto se explica por las diferencias basadas en el sexo en las exposiciones ocupacionales y de ocio a la luz solar. (Berker DD 2007)

La posibilidad de desarrollar QA aumenta con la edad. Entre los 60 y 69 años de edad el 83% de los hombres y el 64% de las mujeres han tenido al menos una lesión, aunque puede presentarse en pacientes de 20-30 años. (Salashe SJ 2000, Rossi R 2009)

Así como la edad y el color de la piel, el factor de riesgo importante para la QA es la exposición a la luz solar. Las personas en riesgo son aquellos con exposición ocupacional (por ejemplo, los pescadores, trabajadores de la construcción), las



personas con exposiciones de recreo (golfistas, personas que toman el sol), y los que viven en zonas más altas. (Anwar J 2004)

Existe una elevada prevalencia en los que reciben inmunosupresión crónica, así como trasplante de órganos. Otros factores de riesgo: Exposición a arsénico, y uso de camas bronceadoras. Se han relacionado también con un alto contenido de grasa en la dieta. (Berker DD 2007, Frost CA 1994, Parrish JA 2005)

## **FISIOPATOLOGÍA**

En su desarrollo, el CEC presenta una evolución clínico-patológica que se manifiesta con las primeras alteraciones tumorales intraepidérmicas (la QAs) y progresa hasta las formas invasivas con células no diferenciadas. (Rossi R 2009)

La pérdida de control sobre los clones celulares alterados puede ser determinada e inducida por los rayos ultravioleta (UV) y por una carencia de mecanismos de defensa locales (p. e. apoptosis). Aproximadamente 10% de los pacientes inmunocompetentes con QAs y 40% de los inmunodeprimidos pueden desarrollar un CEC invasivo. (Jalili 2008) El papel patogenético de los rayos UV en la inducción y progresión de la QA ha sido ampliamente demostrado tanto con modelos experimentales como con estudios epidemiológicos. Tanto los rayos UV-A (320-400 nm) como los UV-B (290-320 nm) pueden causar el mismo daño fototóxico en los queratinocitos incluso si es con diferentes radiaciones. Las primeras causas principales son el daño oxidante de las bases de purina, (en particular de guanina), y el rompimiento de las cadenas simples mientras el daño de las ultimas es principalmente mediada por la formación de dímeros de timina y foto productos 6-4. (Jiang 2009)

La radiación UVA (320-400 nm) induce indirectamente estrés fotooxidativo favoreciendo mutaciones del DNA celular, el espectro de la radiación UVB (290-320 nm) induce directamente la formación de dímeros de ciclobutano (timina) y C → T o CC transiciones → TT en el ADN y ARN, estos cambios en el ADN

representan el inicio de mutaciones en los queratinocitos que pueden progresar en el desarrollo de QA. (Stockfleth H 2006)

Estudios adicionales han demostrado una asociación entre el virus del papiloma humano como co-carcinógeno en la patogenia de QA. El papel del virus del papiloma humano en la génesis de los tumores de la piel se descubrió en la década de 1950, el grupo de virus del papiloma humano asociado con los tumores de la piel ha sido clasificado como beta papilomavirus, en 1978 se asocia con epidermodisplasia verruciforme. (Jiang Y 2009)

Mc Bride en el 2007 indica que sólo existe una pequeña relación entre el beta-virus y la queratosis actínica, sin embargo, cuando se evalúan en combinación con otros factores de riesgo como la edad, el daño solar y el color de la piel, el riesgo de la queratosis actínica aumenta hasta 13 veces. El mecanismo exacto por la cual esta familia de virus contribuye al crecimiento del tumor sigue siendo desconocido, el potencial oncogénico de los VPH se encuentra ligado a los productos de los genes virales tempranos E6 y E7. La expresión de estos genes es requerida para adquirir y mantener eficientemente un fenotipo transformado en un amplio espectro de tipos celulares. Las proteínas E6 y E7 interactúan físicamente con los supresores de tumor (antioncogenes) p53 y Rb, respectivamente. La proteína Bak por lo tanto inhibe la apoptosis con la interacción de E6. (Pfister H 2003, McBride P 2007)

En ausencia de mecanismos reparadores efectivos, las modificaciones del ADN representan la fase inicial de las alteraciones del queratinocito con una elevada mutación del gen oncosupresor p53 y el consecuente desarrollo de QA. (Brash DE 1996) Además se han descrito aberraciones cromosómicas características en las lesiones como las observadas en el CEC invasivo y los queratinocitos atípicos con hiperchromasia nuclear y pleomorfismo, mitosis atípicas e irregularidades en la estructura epitelial. (Ashton KJ 2003)

Aproximadamente el 50% de las queratosis actínicas muestran sobreexpresión de la ciclina D y positividad para p53. (McNutt NS 1995) Los queratinocitos dañados

muestran una alta tasa de mutación del gen p53 supresor de tumores y de expresión de la telomerasa. (Stockfleth H 2006)

El gen p53 es la diana más frecuente de las alteraciones genéticas en el cáncer humano. Más del 50% de todos los tumores humanos contienen mutaciones de este gen; es un supresor tumoral que participa en la apoptosis, control de la proliferación celular y en la respuesta de la piel al daño solar, si el ADN en una célula epidérmica tiene un daño irreparable, la proteína p53 puede inducir la muerte celular. Sin embargo, si la luz UV causa una mutación en el gen p53 volviéndolo no funcional, la célula dañada puede seguir\_reproduciéndose y degenerar en una neoplasia.

Las técnicas de inmunohistoquímica detectan acumulaciones de p53 que indican indirectamente presencia de mutaciones de éste, aunque la correlación entre acumulación de p53 y mutaciones en el gen medidos con otras técnicas puede variar.

Según Carpenter y col. la positividad inmunohistoquímica para p53 se incrementa a medida que las lesiones neoplásicas epidérmicas van progresando e incluso puede detectarse antes que la atipia nuclear sea evidente, algunos autores han señalado que la presencia de un fondo inflamatorio facilitaría la progresión a cáncer y por lo tanto las alteraciones de genes involucrados en el control del ciclo celular como p53 y bcl-2. (Carpenter PM 2004)

La ciclooxigenasa-2 (COX-2) juega un importante papel en la patogénesis de los tumores cutáneos epiteliales por medio de varios mecanismos. La COX-2 cataliza la síntesis de prostaglandina E(2), conduce a la activación de la proteína mitógeno-activada quinasa, así como a la fosfatidilinositol 3-quinasa (FI3Q) y la inducción del anti-apoptótico Bcl-2 y Mcl-1, y también la activación del inhibidor caspase-8 cFLIP. Adicionalmente, las concentraciones alteradas de lípidos en la membrana citoplasmática pueden modular actividades receptoras muertas. Se ha reportado hiporregulación de las vías mitocondriales tanto intrínseca como extrínseca. Su papel es confirmado por la inhibición efectiva de esta isoenzima en la prevención y regresión de algunos de estos tumores (p. e. CEC). La sobreexpresión de la isoenzima COX-2 conduce a la promoción de carcinogénesis

por medio del incremento de la producción y secreción en el factor de crecimiento endotelial vascular, el cual es un mediador angiogénico, con un consecuente incremento en la proteína Bcl-2, el cual provoca resistentes las células a la apoptosis y un incremento en la proliferación de células. (Rossi R 2009, Jalili A 2008, Zhan H 2007, Bianchini F 2007, Higashi Y 2000, Gately S 2003)

Otros factores patogénicos importantes relacionados con los genes que regulan la proliferación celular y apoptosis (p53, Bcl-2, CD95) o alteraciones cromosómicas (9p, 3p, 13q). (Rossi R 2009)

## **FACTORES DE RIESGO E INMUNOCOMPETENCIA**

El desarrollo de las QAs es altamente dependiente de las dosis acumulativas de UV (80% de las queratosis actínicas ocurre en áreas expuestas al sol) y factores de riesgo como la edad, sexo área geográfica (alta altitud y baja latitud), trabajo y actividades recreativas en exteriores. La baja sensibilidad de los pacientes a los rayos solares es otro factor de riesgo. Más aun los sujetos con piel clara y pacientes con deficiencias genéticas de enzimas reparadoras de ADN (xeroderma pigmentoso), defectos genéticos de pigmentación (albinismo) y condiciones de inmunodeficiencia adquirida (*p. e.* en pacientes que han sido sometidos a un trasplante de órgano) son considerados en riesgo si ellos se han expuesto a bajas dosis de UV. (Frost CA 1994)

Entre los factores de riesgo citados, la inmunosupresión amerita particular atención. (Euvrard S 2003) Los pacientes de trasplante renal tienen una larga expectativa de vida gracias a los nuevos regímenes inmunosupresores y ellos constituyen el grupo más importante de la relación de la inmunosupresión crónica por drogas y la susceptibilidad al cáncer. En este grupo, ha sido calculado que el riesgo acumulativo para desarrollar tumores, los cuales incluyen tumores de la piel, linfoma y sarcoma de Kaposi, es de 14% 10 años después del trasplante y se incrementa a 40% 20 años después, en contraste al 6% de riesgo para la población general. (Hiesse C 1995, London NJ 1995) Los cánceres de piel no melanoma se desarrollan arriba de 200 veces más frecuentemente en pacientes

trasplantados en contraste con la población normal y estos representan aproximadamente 50% de todos los casos de tumores en estos pacientes. El CEC es el más frecuente con una relación de 4:1 con el carcinoma de células basales (CBC) aunque la incidencia de CBC en pacientes trasplantados es arriba de 10 veces mayor respecto a lo observado en las poblaciones de control donde los CBCs se expresan mucho más. Aunado a la mayor incidencia, estos tumores tienen un comportamiento elevadamente agresivo con un crecimiento algo rápido y un mayor potencial metastásico con una sustancial consecuencia de incremento en la morbilidad y mortalidad. (Glogau RG 2000)

Las QAs son más frecuentes en pacientes que han sido sometidos a un trasplante renal entre las edades de 40 a 66 años y pueden desarrollar tumores con 1 a 21 años de latencia (la latencia media es entre 5 y 15 años). Estos hallazgos sugieren que los pacientes trasplantados deben realizar visitas periódicas para chequeos dermatológicos cuidadosos para facilitar la identificación oportuna de QAs y otras lesiones cutáneas y para adoptar con igual oportunidad los tratamientos más apropiados. (Piaserico S 2007)

### **ÁREA PERILESIONAL ( CAMPO DE CANCERIZACIÓN )**

El concepto de “área de cancerización” fue desarrollado con la intención de explicar el crecimiento de tumores primitivos múltiples y su recurrencia local siguiendo al tratamiento.

Los órganos en los cuales el área de cancerización ha sido descrita son: región de la cabeza y cuello (cavidad oral, orofaringe y laringe), pulmones, vulva, esófago, cervix uterina, mama, colon, vejiga y piel.

Recientes estudios a nivel molecular han admitido un modelo cancerígeno en el cual el desarrollo de un área de células genéticamente modificadas juega un papel clave. En la fase inicial una célula esencial sometida a alteraciones genéticas, forman un parche *p. e.* una unidad clonal de células hijas alteradas. Estos parches pueden ser identificados basados en la mutación del gen p53 y han sido descritos

como carcinoma de la región de la cabeza-cuello, pulmones, mama y piel. La transformación de una zona en un área expansiva es el siguiente paso crítico en la carcinogénesis epitelial. Para este paso, se necesitan alteraciones genéticas adicionales y porque de el proceso de replicación celular, un área de proliferación reemplaza al epitelio normal.

En la mucosa de la región de la cabeza-cuello y en el esófago, se han identificado áreas de este tipo con un diámetro mayor de 7 cm (mediante el uso de técnicas bioquímicas, inmuno-histoquímicas y genéticas), los cuales no son usualmente evidentes usando técnicas diagnósticas tradicionales. Al final la divergencia clonal conduce al desarrollo de uno o más tumores en un área contigua de células pre-neoplásicas.

Una consecuencia clínica importante reside en el hecho de que las áreas frecuentemente permanecen después de la remoción quirúrgica del tumor primario y pueden llevar a nuevos canceres, definidos como “segundos tumores primarios” o “recurrencia local” de acuerdo a la localización y periodo de tiempo transcurrido. (Rossi R 2009)

En conclusión, el desarrollo de la expansión de un área pre-neoplásica parece ser un paso crítico en la carcinogénesis epitelial con consecuencias clínicas importantes.

El diagnóstico y tratamiento de los carcinomas epiteliales además no debería estar limitado a la lesión solitaria sino debería también ser extendido al área en la cual este se desarrollo y en la cual las alteraciones genéticas y el reemplazo gradual inicial de células normales pueden actualmente estar activo.

Esta consideración se vuelve particularmente importante cuando se selecciona el tratamiento más apropiado para QA en razón de garantizar que el área circundante a la lesión documentada sea tratada adecuadamente. (Rossi R 2009)

## EVOLUCIÓN

Un mismo paciente puede tener numerosas QAs que son frecuentemente asociadas a otros signos de foto-envejecimiento, p. e. elastosis solar, telangiectasias, arrugas, lentigos solares, xerosis o pigmentación irregular. En el estudio epidemiológico de Naldi se encontraron un promedio de 10.5 lesiones en pacientes sanos inmunocompetentes con una media de cuatro por paciente. (Naldi L 2006)

Aunque las QAs son casi siempre asintomáticas, algunos pacientes reportan prurito, ardor y dolor en el sitio de la lesión. Con frecuencia son redondeadas u ovals con diámetros que van de 3-10mm o más y tienden a alargarse gradualmente.

La probabilidad de que cada lesión solitaria evolucione a un estado invasivo de CEC es considerada relativamente baja. Se ha demostrado que el riesgo relativo (RR) de desarrollar un CEC invasivo incrementa con el número de QAs desde 1% con 5 lesiones o menos hasta 20% si se presentan más de 20 lesiones. (Green A 1990)

El riesgo es mayor entre pacientes inmunosuprimidos: aproximadamente un 40% de ellos desarrollan un CEC invasivo a lo largo de su vida mientras la incidencia es aproximadamente de 10% (6-16%) en sujetos inmunocompetentes. (Glogau RG 2000, Ulrich C 2002)

La probabilidad de que una QA solitaria desarrolle a un CEC invasivo des de 0.085% por lesión por año<sup>34</sup> y las características del CEC invasivo desarrollan progresivamente y es imposible predecir la fase evolutiva donde estas aparecen. En pocas palabras, esta es una progresión “continua” de alteraciones patológicas. Una revisión sistemática examinó las características de QA asociadas con transformación maligna. Estas características incluyen la induración o inflamación, diámetro de 1 cm, crecimiento rápido, sangrado, eritema y ulceración. (Quaedvlieg PJ)

La QA puede desarrollar como una lesión solitaria pero más frecuentemente los pacientes tienen múltiples lesiones apareciendo en una piel severamente dañada

por el sol con cambios neoplásicos difusos de queratinocitos basales en un contexto definido como área de carcinogénesis. (Habif T 2004)

Este concepto fue propuesto por primera vez en 1953 por Slaughter con intención de explicar el desarrollo de múltiples tumores primitivos en un área de células genéticamente alteradas y esto juega un papel fundamental en la aparición de lesiones múltiples y en la alta tasa de recurrencia de QAs y CECs tratados. (Rossi R 2009)

## **JUSTIFICACIÓN**

Las queratosis actínicas son lesiones encontradas con frecuencia en la práctica dermatológica. En nuestro país no existe un consenso para el manejo de la terapia en queratosis actínicas, y no existe como tal una guía de práctica clínica basada en evidencias científicas que incluya la gama terapéutica disponible para el manejo. Es por ello que se decidió realizar una revisión y adaptación de las guías existentes en la literatura nacional e internacional más recientes para proveer una herramienta útil y práctica que facilite la toma de decisiones terapéuticas para el control adecuado de las queratosis actínicas.

Teniendo en cuenta que el fototipo de piel de nuestra población es diferente, el comportamiento biológico de los tumores epidérmicos, como la queratosis actínica, en nuestra población puede presentar características biológicas propias y quizás diferentes a lo reportado en otros países, por lo que es necesario que sean estudiadas

## **OBJETIVO**

Orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.



Proporcionar recomendaciones razonadas y sustentadas basadas en la mejor evidencia científica sobre el tratamiento en pacientes con queratosis actínicas.

Disminuir la variabilidad de la práctica clínica en el tratamiento del paciente adulto con queratosis actínicas.

## DIAGNÓSTICO:

### Clínico

#### Evidencia

La presentación clínica de las QA muestra lesiones eritematosas, ásperas o escamosas, de menos de un centímetro de diámetro. Puede haber muchas lesiones, especialmente en áreas expuestas al sol hasta en el 80% de los pacientes, especialmente en la cara, frente, piel cabelluda, orejas, cuello, escote, brazos, dorso de manos y labio inferior. Con frecuencia asientan sobre una piel con elastosis solar con cambios pigmentarios, color amarillento, efélides, telangiectasias y arrugas cutáneas prominentes. (Helfand M 2001)

NE I

Existen diferentes tipos basados en la apariencia clínica: eritematosa, atrófica, queratósica, cuerno cutáneo o hipertrófica, verrugosa, pigmentada y liquenoide. Las QA atrófica son lesiones que se asientan sobre una base eritematosa (debido a los capilares sanguíneos dilatados). La QA hipertrófica se presenta como una neoformación exofítica áspera, más gruesa, que se puede presentar como un cuerno cutáneo. La pigmentada se presenta como una neoformación escamosa plana, de color pardo, clínicamente es difícil diferenciarla de un léntigo solar. La QA pigmentada con extensión se encuentra en su mayoría en cara o piel cabelluda, mide más de 1 cm, y se presenta como una placa escamosa, verrugosa o lisa, de color variable. (Berker DD 2007)

NE I

Los síntomas de las QA incluyen aumento en la sensibilidad, prurito y ardor. En el 2007 se desarrolló una clasificación clínica de las QA, el Grado 1 corresponde a lesiones apenas palpables (se palpan más que ser observadas), el Grado 2 fácilmente palpable y vista, y el Grado 3 es una lesión gruesa, hiperqueratósica.

NE I

( Stockfleth H 2008)

## Recomendación:

### DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Las queratosis actínicas son neoformaciones planas y en ocasiones exofíticas, eritematosas, escamosas, infiltradas, la mayoría de las veces presentes en zonas fotoexpuestas, de evolución crónica y generalmente asintomáticas. Predominando en personas mayores de 40 años de edad.

FR A

## Dermoscopía

### Evidencia

La utilidad de la dermatoscopia en la diferenciación de lesiones melanocíticas y no melanocíticas tanto benignas como malignas, es ampliamente reconocido. Sin embargo, hasta ahora, se han descrito las lesiones características dermatoscópicas de QA centrados generalmente en lesiones de cara. Estas lesiones se caracterizan por la presencia de la seudored, llamada así por la anatomía de la piel de la cara, aunque la seudored puede ser detectada tanto en lesiones benignas como malignas y sólo las características de las mallas y orificios nos pueden ayudar al diagnóstico diferencial. (Peris K 2007) Dermatoscopicamente las QA se pueden dividir en lesiones pigmentadas y no pigmentadas. Las lesiones no pigmentadas se caracterizan por un patrón de fresa o frutilla sobre un fondo eritematoso o seudorojo, se observan las aperturas foliculares rodeadas por un halo de color blanquecino o blanco amarillento

NE III

(seudored rojiza y borrosa) así como un patrón vascular con vasos finos y ondulados que rodean a los folículos pilosos, vasos puntiformes espiralados y escamas superficiales de color blanco amarillento. La seudored rojiza se debe diferenciar de la rosácea telangiectásica en la que el plexo vascular es ligeramente borroso y los vasos se encuentran entremezclados. En QA localizadas a cara y lesiones hiperqueratósicas, los tapones queratósicos son amarillentos y tienen apariencia de tiro al blanco. El patrón vascular que se observa en QA debe distinguirse de la detectada en el carcinoma epidermoide, que se caracteriza por vasos lineales irregulares, glomerulares y algunos en horquilla, con frecuencia rodeada de un halo blanquecino. El CBC no pigmentado, que se caracteriza por vasos telangiectásicos arborescentes, debe valorarse en el diagnóstico diferencial de QA no pigmentada. En QA hiperqueratósicas es difícil establecer un diagnóstico dermatoscópico, ya que muestra un patrón inespecífico.

Las QA pigmentadas generalmente pueden tener características similares al Léntigo solar, Queratosis Seborreicas, Queratosis liquenoide y Léntigo maligno. Se caracterizan por: Seudored marrón irregular, y glóbulos alrededor de las aperturas foliculares, que corresponden a macrófagos cargados de melanina en la dermis superior, la coalescencia de glóbulos da lugar a un patrón anular-granular o estructuras romboidales, pero más regular. Una característica de ésta QA pigmentada es que no tiene la pigmentación asimétrica de las aperturas foliculares. Las características dermatoscópicas de las QA localizadas en el tronco y extremidades incluyen un patrón reticular, con una fina red de pigmento típica, con puntos y glóbulos de color marrón oscuro a azul-gris. (Peris K 2007)

## Recomendación:

### DERMOSCOPIA

Se recomienda conocer las características de las QA en la dermoscopia los cuales incluyen un patrón en fresa sobre un fondo eritematoso, aperturas foliculares rodeadas por un halo de color blanquecino o blanco amarillento (seudored rojiza y borrosa) así como un patrón vascular con vasos finos y ondulados.

La dermoscopia resulta de utilidad en el diagnóstico diferencial de CEC, Melanoma lentigo maligno y CBC superficial.

FR C

## Histopatología

### Evidencia

En dos estudios pequeños, el diagnóstico clínico de QA fue muy acorde con el diagnóstico histológico. En una serie de casos por parte del servicio de patología, los dermatólogos clínicos confirmaron el diagnóstico de QA en 34 de 36 casos. En una submuestra de un estudio prospectivo, 20 de 22 QA fueron consistentes con el diagnóstico histológico realizado por histopatología. En un tercer estudio, llevado a cabo como parte de un ensayo aleatorizado de protección solar en Maryborough, Australia, 48 lesiones diagnosticadas clínicamente seleccionados al azar de QA se les realizó biopsia. De estos, sólo 39 (81 %) correspondieron histológicamente a QA, utilizando los criterios especificados en el estudio (hiperqueratosis, engrosamiento de la epidermis, y displasia). Seis de las otras nueve lesiones mostraron evidencia de fotodaño, pero carecían de hiperqueratosis o displasia, y los otros tres fueron

NE I

lesiones no relacionadas con QA. (Helfand M 2001)

La queratosis actínica es clasificada histológicamente en cinco grupos: hipertrófica, atrófica, pigmentada, bowenoide y acantolítica.

Las QA son una proliferación de células atípicas en la parte inferior de la epidermis, los criterios para el diagnóstico de QA incluyen paraqueratosis, atrofia de la epidermis o engrosamiento y atipia.

La forma hipertrófica se caracteriza por presentar una marcada ortoqueratosis alternando con paraqueratosis, mostrando generalmente una epidermis con hiperplasia tipo psoriasiforme y leve papilomatosis. La queratosis actínica tipo atrófica presenta una epidermis adelgazada y carece de red de crestas, las atipias predominan en la capa basal, siendo la hiperqueratosis usualmente leve. La queratosis tipo bowenoide es casi indistinguible de la enfermedad de Bowen, la de tipo acantolítico presenta lagunas por encima de las células atípicas de la capa basal similar a lo encontrado en la enfermedad de Darier, pudiendo contener algunas células acantolíticas; en la queratosis tipo pigmentada la melanina es excesiva en la capa basal, y ocasionalmente los queratinocitos atípicos también están melanizados. El subtipo liquenoide de la QA es acompañado de infiltrados densos en banda de linfocitos en el estrato papilar. Las células disqueratósicas, acantolíticas por arriba de las hendiduras suprabasales se encuentran en las QAs acantolíticas. El grado de implicación intraepidérmica por atipia queratinocítica es clasificado como leve (QA I), moderada (QA II) o severa (QA III). (Rossi R 2009)

La clasificación de QAs toma en consideración que la QA es un estadio temprano de cáncer y que tanto la QA como CEC son estados de evolución de un proceso continuo caracterizado por la proliferación de queratinocitos atípicos. Desde el terreno histopatológico por si solo la QA y el CEC no son distinguibles en la capa epidérmica y las QAs cumplen con todos los criterios de CEC.

Ambas contienen queratinocitos atípicos con pérdida de la polaridad, pleomorfismo nuclear, maduración desordenada e incremento en el número de figuras mitóticas. La QA y CEC están frecuentemente contiguas una de la otra. Es importante enfatizar que en un estudio de > 1000 CEC en piel fotodañada, cerca del 100% de estas lesiones contenían cambios histopatológicos de QA en la periferia.

Hallazgos histopatológicos

NE I

### **Lesiones tempranas**

- Queratinocitos atípicos focalmente (grandes núcleos pleomórficos, núcleo hipercromático) en la capa basal de la epidermis.
- Apelotamiento del núcleo.
- Alternancia de orto y paraqueratosis
- Elastosis actínica

### **Lesiones completamente desarrolladas**

- Hiperplasia (algunas veces atrofia) de la epidermis
- Bordes en red arreglados en yemas o columnas
- Alternancia de orto y paraqueratosis
- Células neoplásicas que podrían ser tanto de acrosiringia como actotriquia
- Queratinocitos epidérmicos atípicos, involucrando principalmente la mitad inferior de la epidermis. A veces con involucración focal de todo el grueso de la epidermis
- Queratinocitos atípicos extendidos a lo largo del epitelio anexo
- Células disqueratósicas y figuras mitóticas
- Elastosis actínica
- Infiltrado linfocítico de densidad variable

Otras técnicas, como microscopía con focal laser de barrido, se han utilizado en la serie de investigaciones clínicas.

La diferencia entre QA y CEC es la extensión y ubicación de los queratinocitos atípicos, incluyendo la celularidad y el aspecto nuclear de las células. (Rossi R 2009)

**Recomendación:**

**HISTOPATOLOGÍA**

La confirmación histológica es necesaria cuando existen dudas clínicas o cuando se consideran formas especiales, y así tener un mejor abordaje. Se recomienda una biopsia profunda, incluyendo tejido celular subcutáneo, para excluir otras patologías en especial malignas.

FR A

**TABLA 1. DIAGNÓSTICO DE QUERATOSIS ACTÍNICAS**

<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>NIVEL DE EVIDENCIA</b>	<b>FUERZA DE RECOMENDACIÓN</b>
<b>Diagnóstico Clínico</b> (Stockfleth H, 2008)	I	A
<b>Dermoscopia</b> (Peris K, 2007)	III	C
<b>Histopatología</b> (Rossi R, 2009)	I	A



## EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

### ➤ Terapia

- 5 Fluorouracilo
- Imiquimod
- Crioterapia
- Terapia fotodinámica
- Cirugía y Electrocoagulación
- Láser, Peelings químicos, Dermoabrasión

### ➤ Otras terapias:

- Diclofenaco gel
- Retinoides sistémicos
- Masoprocol crema
- Ácido salicílico

### ➤ Terapia de mantenimiento:

- Protección solar
- Tretinoína tópica
- Emoliente

### ➤ Consideraciones

## TRATAMIENTO

Es imposible predecir cual QA se convertirá en un CEC invasivo pero es cierto que la QA es un factor de riesgo para el desarrollo de un CEC invasivo. Por lo tanto su tratamiento no debe ser retrasado.

En la decisión de cual terapia debería escogerse, los siguientes factores juegan un papel principal: duración y curso de las lesiones, localización y extensión de la enfermedad, QAs solitarias o múltiples, edad y co-morbilidad, condición mental y cumplimiento del paciente, cáncer preexistente (de piel) así como la presencia de otros factores de riesgo (especialmente inmunosupresión).

Cuando se consideran las opciones de tratamiento para queratosis actínica hay una gran variedad de métodos aceptados. Cuando se usan las modalidades no quirúrgicas de tratamiento, la toma de biopsia para diagnóstico histológico puede ser indicada antes de la terapia.

Los tratamientos pueden ser clasificados en aquellos dirigidos a la lesión y aquellos dirigidos a tratar no solo la lesión sino también el área de carcinogénesis circundante.

En el caso de lesiones múltiples, hay una indicación evidente para su tipo de tratamiento. Las mutaciones celulares que se encuentran en la piel circundante en efecto juegan un importante papel en el desarrollo de nuevas QAs, o la recurrencia de las lesiones tratadas después de remover el tumor primitivo. (Braakhuis BJM 2003)

Considerando las características de la lesión y de la piel circundante, puede ser preferible elegir un tratamiento que pueda atender ambas al mismo tiempo. Los objetivos de estas nuevas terapias son:

- ❖ Erradicar lesiones clínicamente evidentes, las subclínicas y los pequeños focos o clones transformados;
- ❖ Prevenir la evolución de un CEC invasivo;
- ❖ Determinar una remisión a largo plazo
- ❖ Incrementar el intervalo entre sesiones de tratamiento.

## 5 Fluorouracilo

### Evidencia

Se encontraron un total de 29 estudios, de éstos 16 fueron rechazados y trece correspondían a ensayos clínicos controlados aleatorizados, la mayoría con muestras pequeñas. Sólo 5 ECA proporcionaron detalles de los métodos empleados, 1 de éstos ECA fue doble ciego y los 4 restantes simples, y de éstos solo 3 ensayos mostraron suficiente evidencia. Se observó una reducción significativamente mayor en la media del número de lesiones en pacientes tratados con 5-FU al 0.5% en comparación con el placebo. No hubo diferencia en la reducción de la media del número de lesiones con 5-FU al 5% en comparación con 5-FU asociado a tretinoína, láser de dióxido de carbono (un ECA) y TCA al 30%. El tratamiento con 5-FU al 5% aumentó significativamente el número de pacientes con 100% de aclaramiento de las lesiones en comparación con la crioterapia (OR 10,8, IC 95%: 1,2 a 94,9; un ECA). Así mismo, el 5-FU al 5% presentó aclaramiento de las lesiones al 100% en comparación con la terapia fotodinámica ALA activado por la luz de láser pulsado (OR 11,0, IC 95%: 1,1 a 114,1; un ECA) o placebo (OR 30,0, el 95% CI 1,7 a 516,5; un ECA). Dos ECA informaron sobre las preferencias del paciente para su tratamiento. Uno de éstos ECA encontró que el 85% de los pacientes prefiere el 5-FU al 0.5% en comparación con 15% de los pacientes que prefirieron el 5-FU al 5%. Debido a los efectos adversos, en tres ECA una mayor proporción se retiraron del tratamiento con 5-FU al 5% (5,9%), del 5-FU al 0.5% (1,9%). Cuatro ECA informaron sobre la interrupción temprana del tratamiento y se obtuvieron valores de 4%, 11%, 17% y 86% para el 5-FU. (Askew D 2009)

En un ensayo clínico de queratosis actínicas en el dorso de las

NE la  
Shekelle

manos utilizando 5-FU crema al 5% dos veces al día durante 3 semanas comparándolo con terapia fotodinámica (PDT), observaron que a los 6 meses de tratamiento, de los 14 pacientes evaluados presentaron una reducción en las lesiones del 70% (5-FU) y 73% (PDT), sin diferencia estadísticamente significativa entre ellos. Concluyendo que el tiempo de tratamiento de este régimen no es lo suficientemente eficaz para QA en las manos, siendo adecuada para lesiones en cara. Se realizó un estudio con 5-FU crema al 5% en la cara comparándola con solución de Jessner (14% de ácido láctico, ácido salicílico al 14%, resorcinol 14%, etanol), seguido por TCA al 35% observando una reducción de QA en ambos lados de la cara de 18 a cuatro (78% de reducción con 5-FU y de 79% con TCA). Este beneficio se mantuvo durante 12 meses. El seguimiento a los 32 meses demostró que el número de de QA se había elevado a 10 (5-FU) y 15 (TCA). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El 5-FU se ha utilizado sólo o en combinación con tretinoína tópica en el dorso de la mano por la noche durante 3 meses de seguimiento, ambas cremas producen una reducción mayor del 70% en QA, con una ventaja estadísticamente significativa para la tretinoína. (Berker DD 2007)

Se reportan cuatro ensayos controlados y dos series de casos que examinaron la eficacia del 5-fluorouracilo (5-FU); en estas pruebas, el 5-FU elimino del 75 al 80% las QAs presentes inicialmente. En un estudio los resultados de usar 5-FU al 1% y 5-FU al 5% fueron similares. En algunos ensayos fue necesario utilizar tratamientos por un largo tiempo para tratar QAs en las manos que en la cara o piel cabelluda. Un estudio compara la eficacia de la tretinoína y 5-FU versus 5-FU solo en las extremidades superiores, el lado tratado con 5-FU mas tretinoína redujo el número significativo de QAs por paciente de 15.7 a 3.4. En los otros dos estudios, la tretinoína redujo el de QAs más efectivamente que el placebo. (Gupta AK 2009)

NE I

NE la  
Shekelle

Para enfermedad localizada, han sido reportadas tasas de supresión de aproximadamente 50% y tasas de recurrencia de hasta 55% con 5-FU. Mientras tanto nuevas formulaciones con diferentes concentraciones de 5-FU están bajo investigaciones clínicas. Recientemente la tasa de remisión fue de 79.2% después de un ciclo de tratamiento con crema 5-FU aplicada dos veces diariamente por 4 semanas en una delgada capa en toda el área en tratamiento. No tuvo lugar una absorción sistémica con el uso tópico de este medicamento, y el tratamiento pudo provocar aumento del eritema e incremento en la sensibilidad local que permaneció por algunas semanas. (Stockfleth H 2006)

NE 2c

El 5-fluorouracilo es un antimetabolito quimioterapéutico que destruye la lesión al interferir con el ADN y ARN mediante el bloqueo de la reacción de metilación de ácido desoxiurídílico a ácido timidílico mediante la enzima celular timidilato sintetasa. Existen varias formulaciones de 5-fluoracilo, y está disponible tanto en crema como en solución formulado al 5, 2 y 1 %. Está aprobado para el tratamiento de la queratosis actínica, la enfermedad de Bowen y el carcinoma basocelular superficial. El régimen de tratamiento establecido para la queratosis actínica es de una aplicación dos veces al día durante 2-4 semanas, alcanzando una tasa de curación clínica completa del 82%. No se han encontrado diferencias de eficacia entre el fluoracilo al 1 % o al 5%. Esta terapia permite el tratamiento de grandes áreas, así como de las lesiones subclínicas, sin embargo, tiene un inconveniente principal que aparece en todos los estudios revisados, que es la intensa reacción inflamatoria local que genera, con erosiones indeseables y dolorosas, que en muchos casos puede favorecer el incumplimiento terapéutico del paciente y obligar a detener el tratamiento de forma precoz. Se han publicado varios casos de dermatitis de contacto severa, heridas, infecciones, prurito, dolor, ulceración con cicatrización y un caso de colitis

NE la  
Shekelle

inflamatoria. Para intentar disminuir estos efectos se han propuesto protocolos terapéuticos alternativos, como el empleo concomitante de corticoides tópicos y/o antibióticos (ATB), o el uso de la terapia pulsátil, en la que el tratamiento se aplica con menor frecuencia y durante un periodo de tiempo mayor (con lo que se disminuye la inflamación pero al mismo tiempo decae la eficacia del tratamiento). La más reciente aprobación del producto a una menor concentración (0,5 %) para las queratosis actínicas de cara y piel cabelluda, a pesar de no haber mostrado diferencias en cuanto a eficacia y tolerabilidad en comparación con la concentración al 5 %, es preferida por los pacientes al disminuirse el número de aplicaciones a una diaria. (Askew D 2009)

Otras desventajas de la terapia son el periodo de tratamiento relativamente largo y la eficacia parcial en las queratosis actínicas profundas o hiperqueratósicas. Estos efectos pueden causar que riesgo de complicaciones si la dihidropirimidina-deshidrogenasa-ferropénica se encuentra presente. (Stockfleth H 2006)

NE 3b

### Recomendación:

#### 5 FLUOROURACILO

El 5-FU se recomienda como terapia de primera línea para el tratamiento de QA múltiples aplicado 2 veces al día por 2 a 4 semanas, pero debido a los efectos adversos como irritación en el sitio de aplicación se recomienda la aplicación 1 vez al día por 6-8 semanas cuando se trata de lesiones faciales, en otros sitios puede ser necesario un tratamiento más prolongado hasta por 4 semanas más. En caso de QA de manos se recomienda la combinación de 5 FU más retinoides tópicos en aplicación dos veces al día por 3 a 6 semanas.

Los pacientes deben evitar la exposición al sol durante la terapia, así como la aplicación de protectores solares dado que el

FR A

incremento de la sensibilidad del área tratada puede causar irritación. En caso de inflamación severa se puede utilizar corticoesteroides tópicos de baja potencia por la mañana en periodos cortos de tiempo.

## Imiquimod

### Evidencia

Un metanálisis de cuatro estudios aleatorios y doble ciego incluyó 1,266 pacientes tratados con imiquimod contra placebo diariamente, durante 12 a 16 semanas. Los pacientes presentaban queratosis actínicas en la cara y piel cabelluda, y sólo un estudio incluyó lesiones en las extremidades superiores. Hubo desaparición completa de las lesiones en 45 a 84% de los pacientes, aunque el éxito terapéutico fue muy variable. (Matthew E 2006)

NE Ia  
Shekelle

Un metanálisis de cinco estudios controlados incluyó 1,293 pacientes con queratosis actínica tratados con imiquimod o placebo. Se obtuvo curación completa en 50 vs 5%, respectivamente. (Hadley G 2006)

NE Ia  
Shekelle

Otra revisión reportó desaparición completa de las lesiones en 45 a 84% de los pacientes que recibieron imiquimod durante 16 semanas y de 54% en quienes lo aplicaron por ocho semanas. Los autores concluyeron que había información muy limitada acerca de las recurrencias a corto y largo plazo. (Ferrándiz C 2007)

NE III  
Shekelle

Un estudio valoró la curación clínica e histológica y el resultado cosmético a los 12 meses comparando el imiquimod, el 5-fluorouracilo al 5% y crioterapia para el tratamiento de las queratosis actínicas. Los pacientes se dividieron al azar en tres grupos: uno recibió dos ciclos de crioterapia con nitrógeno líquido; otro crema de 5-fluorouracilo al 5% dos veces al día durante cuatro semanas; y el

NE Ib  
Shekelle

último, uno a dos ciclos de imiquimod tópico tres veces por semana durante cuatro semanas. La curación clínica fue de 68% para los pacientes que recibieron crioterapia, de 96% en el grupo de 5-fluorouracilo y de 85% en el de imiquimod. La curación histológica fue de 32% para crioterapia, de 67% para el 5-fluorouracilo y de 73% para imiquimod. La curación a 12 meses fue de 28% para quienes se sometieron a crioterapia, de 54% para 5-fluorouracilo y de 73% para imiquimod. Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas. ( Krawtchenko N 2007)

Un estudio multicéntrico realizado en Europa comparó el imiquimod contra vehículo en 43 pacientes trasplantados. Los pacientes recibieron imiquimod o placebo tres veces por semana durante 16 semanas. La curación histológica fue de 62.1 vs 0% de los casos y no hubo rechazos ni deterioro en la función de los órganos trasplantados. (Ulrico C 2007)

Un estudio de 259 pacientes con queratosis actínicas en la cara y piel cabelluda, efectuado en 20 centros europeos, describió el efecto de imiquimod tópico en uno o dos ciclos *versus* vehículo administrado tres veces por semana durante cuatro semanas. La curación completa ocurrió en 55% (71/129) de los pacientes que recibieron imiquimod y en 2.3% (3/130) de quienes recibieron placebo. Los resultados del régimen de cuatro semanas fueron comparables con los reportados con esquemas de 16 semanas. (Alomar A 2007)

Recientemente, un estudio realizado en 20 pacientes con más de seis queratosis actínicas en la cara o piel cabelluda reportó la eficacia de imiquimod aplicado una vez por semana durante 24 semanas. Los pacientes se aplicaron imiquimod en un lado de la cara y placebo en el otro. Hubo buena respuesta o completa en 46.7% (7/15) de los sitios tratados con imiquimod y en 6.7% (1/15) de los tratados con placebo. (Zeichner 2009)

Una revisión reciente realizado por Gupta et al demuestra que la

NE Ib  
Shekelle

NE Ib  
Shekelle

NE Ib  
Shekelle

NE Ia



eficacia del imiquimod en el tratamiento de la queratosis actínica es mayor que la del 5-fluoracilo, con tasas de curación media total del 70 y 52 %, respectivamente. (Gupta AK, 2009)

Para evaluar la eficacia del tratamiento a largo plazo se realizó un estudio multicéntrico y abierto en fase III que incluyó un total de 182 pacientes que presentaban lesiones menores de 2 cm de diámetro y que fueron tratados con imiquimod 5 veces/semana durante 6 semanas, logrando tasas elevadas de curación sostenida y muy similares entre el primer y el segundo año (97,5 y 88,7 %, respectivamente). (Gupta AK 2009)

Se considera, por tanto, una buena alternativa terapéutica que ha demostrado obtener buena eficacia y seguridad a largo plazo, a' menos hasta 5 años, y que ofrece excelentes resultados estéticos. La efectividad terapéutica del imiquimod tópico en pacientes con queratosis actínicas es de 50% (límites de 45 a 84%) y las recurrencias después del tratamiento representan 39%. Los esquemas cortos (cuatro semanas) son tan efectivos como los largos (16 semanas) y el imiquimod puede aplicarse con seguridad en pacientes trasplantados. ( Berker DD 2007, Stockfleth H 2006)

El imiquimod es un modulador de la respuesta inmune con un potente efecto antitumoral y antiviral, y actúa vía los receptores TLR-7 y TLR-8, especialmente TLR-7, en los monocitos/ macrófagos y las células dendríticas. En la piel estimula el sistema inmune a través de la inducción, síntesis y liberación de citoquinas (incluyendo interferon-alfa, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6, interleucina 8 e interleucina 12) por monocitos, macrófagos y queratinocitos epidérmicos. Dado que los mecanismos de acción del Imiquimod involucran al sistema inmune, su uso en pacientes inmunosuprimidos es una razón para tener precaución. (Keményl L 2010)

Algunos trabajos clínicos llevados a cabo en pacientes trasplantados podrían dar resultados tranquilizantes en términos de efectividad y

NE Ia

NE I

NE III

NE I

tolerancia. Los efectos secundarios más frecuentes se restringen a la zona de aplicación y pueden ser eritema, ulceración, edema y descamación, aunque generalmente son bien tolerados. (Rossi R 2009, Stockfleth H 2006)

En Estados Unidos, el imiquimod está aprobado por la FDA para el tratamiento de las queratosis actínicas utilizado 2 veces por semana durante 16 semanas. Estudios posteriores han demostrado que la frecuencia y duración del tratamiento puede ajustarse para optimizar la efectividad y minimizar los efectos adversos. Estos estudios usaron una dosis de imiquimod de 3 veces por semana por 3 o 4 semanas, seguidas por 4 semanas sin tratamiento, aquellos en los que persistía la queratosis actínica realizaban otro curso de tratamiento. Un estudio de seguimiento a 1 año evaluó la recurrencia de las queratosis actínicas y la seguridad a largo plazo. El imiquimod utilizado en un curso de tratamiento fue estadísticamente significativo más efectivo que el vehículo en el aclaramiento parcial y completo de las queratosis actínicas ( $P < .0001$ ). Los pacientes que usaron imiquimod presentaron más reacciones en el sitio de aplicación considerados posible o probablemente relacionados con la droga en estudio comparado con los pacientes que utilizaron vehículo. El prurito en el sitio de aplicación fue la reacción reportada con mayor frecuencia. El eritema y costras fueron las reacciones locales cutáneas más frecuentes. Se reportó curación completa en 26.8% de los casos después de un ciclo de tratamiento y en 53.7% después de dos. La recurrencia al año de seguimiento fue del 39% y 57% para el grupo de imiquimod y vehículo, respectivamente. Este estudio confirma que el curso de imiquimod puede producir eficacia similar a la vista con las 16 semanas de tratamiento. Los pacientes que requirieron 1 o 2 cursos de tratamiento para alcanzar el aclaramiento completa (53.7%) fue mayor que la aclaramiento completa utilizando 16 semanas de tratamiento (45.1%). El eritema severo (16%) es un

NE Ib  
Shekelle

marcador de la actividad farmacológica, fue similar al observado en el régimen de 16 semanas (17.7%). (Jorizzo J, 2007)

**Recomendación:**

**IMIQUIMOD**

Se recomienda como tratamiento de primera línea para QA múltiples, se aplica 3 veces a la semana durante 4 semanas, pudiéndose repetir otro ciclo de tratamiento si a las 4 semanas no ha habido respuesta total. Es conveniente individualizar el tratamiento para conseguir la mayor eficacia con la mejor tolerancia y el mayor cumplimiento terapéutico. En caso de que presente efectos adversos, se recomienda un descanso de varios días, sin que ello parezca interferir en la eficacia del tratamiento.

En México el costo del Imiquimod es superior a otros tratamientos por lo que para algunos pacientes es difícil adquirir éste medicamento.

Pueden manifestarse recurrencias, por lo que se recomienda seguimiento a largo plazo.

FR A

## Crioterapia

### Evidencia

Un estudio aleatorio comparando la criocirugía con TFD en 193 pacientes indicó un total de 75% de tasa de respuesta completa para criocirugía en contraste con un 69% en aquellos tratados con TFD en 3 meses. El éxito diferencial de las dos terapias fue más marcado para lesiones hipertróficas con crioterapia en el 69% vs. 52% a la TFD. Un doble ciclo de congelación fue usado en este estudio en contraste con un ciclo sencillo el cual fue usado en un estudio diferente, dando un 68% de respuesta. La criocirugía extensa sobre áreas grandes ha sido referida como criopeeling y puede ser usada para el tratamiento de fotodaño. La criocirugía ha sido descrita en combinación con 5-FU, donde la duración del tratamiento y los consecuentes efectos colaterales de ambas modalidades pueden ser reducidas mientras se mantenga la eficacia. Es una terapia flexible que requiere habilidad en su administración. (Berker DD 2007)

NE I

Una serie de casos reporto una tasa de recurrencia de 4% de QA en 6 meses asociada con "criopeeling". A dos años, esta tasa fue de 18%. (Gupta AK 2009)

NE 2b  
Shekelle

Aunque la crioterapia es usada comúnmente, los estudios controlados son confusos. Las respuestas completas difieren de 75% a 98%, las tasas de recurrencia de QAs han sido estimadas desde 1.2% a 12% dentro del periodo de una año después del tratamiento. (Stockfleth H 2006)

NE Ia  
Shekelle  
NE 2b

Un estudio multicéntrico, aleatorizado de 24 semanas de duración comparó la eficacia, seguridad y resultados cosméticos de la terapia

NE Ia

fotodinámica y MAL tópico con respecto a la crioterapia en pacientes con QA en otras localizaciones distintas de cara y cuero cabelludo. Se trataron 121 pacientes con 1343 lesiones (98% localizadas en extremidades y el resto en tronco y cuello). Con ambos tratamientos se demostró un alto porcentaje de reducción de las lesiones a la semana 24, con eficacia más significativa para la crioterapia: 78% para TFD con MAL y 88% para crioterapia. La determinación de resultados cosméticos por el investigador fue mejor para TFD con MAL que para crioterapia, 79% de las lesiones tuvieron un excelente resultado cosmético con TFD-MAL vs 56% con crioterapia a la semana 24. Los resultados cosméticos con TFD-MAL también eran preferidos por los pacientes al compararlos con crioterapia (50% vs 22%, respectivamente) y el 59% de los pacientes preferiría tratarse con TFD si tuvieran lesiones nuevas comparado con el 25% que se tratarían con criocirugía. Ambos tratamientos fueron seguros y bien tolerados. La terapia fotodinámica con MAL mostró eficacia inferior a la crioterapia en el tratamiento de QA de extremidades. Ambos tratamientos tienen un alto porcentaje de eficacia y la TFD con MAL mostró mejores resultados cosméticos y una mayor preferencia por parte de los pacientes. (Kaufmann R 2008)

Es un método simple y práctico; efectivo para el tratamiento de una lesión aislada o un número insignificante de pequeñas lesiones queratósicas, aunque algunos estudios muestran que también es efectiva sobre un área más extendida o QA múltiples. El nitrógeno líquido (-195.8° C) es aplicado como un spray o en contacto directo con la lesión (de 3 a 60 segundos por tratamiento), destruyéndola de este modo. Para lesiones especialmente hiperqueratósicas es aconsejable practicar legrado de las QAs antes de la crioterapia. No se requiere anestesia para este método y asegura que el crecimiento de tejido nuevo ocurra en lugar de la lesión. Las desventajas son que esta terapia también destruye tejido "sano", esto puede ser doloroso

NE la  
Shekelle

antes y después del tratamiento, puede causar una reacción inflamatoria local, algunas veces resulta en cicatrices e hipopigmentación. Finalmente como no existe un protocolo estandarizado, los resultados dependen del operador. (Rossi R 2009)

El objetivo de la criocirugía es congelar un determinado volumen tisular (para maximizar la destrucción celular) en una región predefinida y provocar necrosis sin daño significativo del tejido sano periférico. Las bases de la criocirugía son: "una rápida congelación, una lenta y completa descongelación, y repetición de los ciclos de congelación-descongelación". Para explicar el daño en una lesión se han propuesto muchos mecanismos inducidos por la congelación. Los mecanismos son: lesión celular directa, lesión vascular, apoptosis y lesión inmunológica. (Baust JG 2004)

Es una técnica quirúrgica que se puede alternar o combinar con otros procedimientos como cirugía convencional, radiofrecuencia, peeling químico, utilización de citotóxicos tópicos como el 5-fluoruracilo o inmunomoduladores como el imiquimod. La mayoría de los pacientes prefieren terapias tópicas a los procedimientos destructivos, como la crioterapia. Una explicación es que la crioterapia requiere de reiterados tratamientos en distintas sesiones. (Baust JG 2004)

NE III

### **Recomendación:**

<b>CRIOTERAPIA</b>
<p>La Crioterapia se recomienda como tratamiento de primera elección para queratosis actínicas únicas y como segunda línea para el manejo de QA múltiples, puede ser utilizada prácticamente sin anestesia o con anestesia local y se recomienda principalmente en pacientes de edad avanzada o con antecedentes que contraindiquen otras terapéuticas.</p> <p>La aplicación de la crioterapia con técnica de pulverización se lleva</p>

FR A

a cabo con un pulverizador portátil o esprea a una distancia aproximada de 1 cm y en posición vertical con un tiempo de congelación de 10 a 15 segundos y tiempo de descongelación de 20 a 25 segundos, con alcance de 2 mm por fuera de la lesión con doble ciclo de congelación y descongelación y repetir en caso de lesiones recidivantes en 3 a 4 semanas.

## Terapia fotodinámica

### Evidencia

Un estudio piloto y dos ensayos multicéntricos en fase 3 examinaron la eficacia de la terapia fotodinámica. El estudio piloto utilizó ALA (ácido aminolevulínico) al 10%, 20% o 30% para la fotosensibilización comparado con placebo. Los pacientes en todos los grupos fueron expuestos a la misma fuente de luz después de la sensibilización, concluyendo que las QAs en cara, piel cabelluda, tronco y extremidades responden completamente al ALA que al placebo. Dos pruebas multicéntricas encontraron que el 88% de los pacientes tratados con ALA tenían al menos 75% de aclaramiento de las QAs 3 meses después de su tratamiento inicial contra el 20% del grupo placebo. (Gupta AK 2009)

Las tasas de respuesta a dos ciclos de TFD principalmente en la piel cabelluda y la cara varían de 69% a 91% en tres pruebas aisladas. Los estudios tienen un período de seguimiento de 3 a 4 meses. La crioterapia aparenta ser mejor para lesiones gruesas (respuesta de TFD 52.2% vs. Crioterapia 69%) y las lesiones en la cara y piel cabelluda (respuesta a TFD 75.8% vs. Crioterapia 91.7%). Las

NE I  
Shekelle

NE I

reacciones adversas locales fueron reportadas en 44% de los que recibieron TFD y 26% de los que se les dio crioterapia, aunque el resultado cosmético en todos los estudios fue consistentemente superior para los pacientes con FTD (98%) que con crioterapia (91%). Se realizó una comparación de lesiones de QA en el dorso de las manos derecha/izquierda mediante TFD y 5-FU mostrando una respuesta similar en ambas terapias, borrando el 73% y 70% respectivamente. Las respuestas permanecieron semejantes en 6 meses. (Berker DD 2007)

NE I

En estudios clínicos multicéntricos, la tasa de desaparición fue de 69% cuando se administro una sesión de tratamiento y 91% , si se administraba un segundo tratamiento una semana después. (Rossi R 2009)

Se reporta un estudio en donde evaluaron la inocuidad y eficacia del tratamiento de queratosis actínicas con terapia fotodinámica mediante láser de colorante pulsado (595 nm), mediante un estudio prospectivo y controlado, con seguimiento a los 10 días, 2, 4, 6 y 8 meses en 41 pacientes. Los individuos se sometieron a un único tratamiento, con aplicación de ácido 5-aminolevulínico al 20%, con periodo de incubación de 3 a 14 o 18 horas, seguido de la exposición al láser. En este estudio, el grupo control recibió tratamiento únicamente con láser. Además de la eficacia se evaluó la inocuidad, los tiempos de duración del tratamiento y del periodo de recuperación. Los autores concluyeron que el tratamiento de las queratosis actínicas con láser de colorante pulsado (595 nm) después de la aplicación de ácido 5-aminolevulínico es inocuo y efectivo, y con ventajas adicionales respecto al tratamiento con una fuente de luz azul no coherente, como molestias mínimas para el paciente, tiempos de incubación y tratamiento rápidos, excelentes resultados cosméticos en el periodo postratamiento inmediato, altos

NE III  
Shekelle



índices de eficacia en lesiones de piel cabelluda y su aplicación práctica a grandes áreas de superficie corporal. (Alexiades-Armenakas MR 2003)

Numerosos estudios han constatado la eficacia de la TFD mostrando respuestas de hasta el 90 % en queratosis actínicas y el 93 % para la enfermedad de Bowen con una recurrencia a 64 meses del 17 %. Para el carcinoma basocelular la respuesta oscila entre el 80 y el 97 % en el tipo superficial, con una recurrencia a 4 años del 22 %, y entre el 73 y el 94 % para el tipo nodular, con una recurrencia a 5 años del 14 %. Los índices de respuesta más altos se obtuvieron tras realizar un raspado previo de la lesión. En general, es un tratamiento bien tolerado, aunque como efecto adverso más común causa dolor urente en el área tratada, éstos efectos se consideran menores que los producidos por el 5-fluoracilo. Aunque de forma excepcional, se han descrito casos de reacciones alérgicas. Otras ventajas que ofrece la terapia fotodinámica es la posibilidad de repetirse tantas veces como sea necesario, y el excelente resultado cosmético con disminución evidente de los signos de envejecimiento, lo que la hace ser bastante bien aceptada por los pacientes. Además, el diagnóstico por fluorescencia permite la delimitación de la lesión cuando ésta presenta márgenes mal definidos, así como la detección de recidiva tras tratamientos previos. Recientemente se han establecido unas guías de aplicación de la terapia fotodinámica en las cuales se recomienda su uso y se considera como primera línea de tratamiento para la queratosis actínica y la enfermedad de Bowen, como tratamiento eficaz y seguro para el carcinoma basocelular superficial y nodular, y como tratamiento preventivo de queratosis actínicas y cáncer cutáneo en pacientes trasplantados inmunodeprimidos. La principal limitación de esta terapia es su baja capacidad de penetración en la piel, lo que dificulta su eficacia en lesiones profundas, así como el costo de las cremas fotosensibilizadoras. La

aparición en un futuro próximo de nuevos fotosensibilizantes y vehículos que permitan una mayor penetración aumentará la efectividad de esta terapia. El ácido 5-aminolevulínico (ALA) y el ácido metilaminolevulínico (MAL) están aprobados en diferentes países, incluido Estados Unidos. El protocolo aprobado por la FDA consiste en la aplicación de ALA en las lesiones, seguida de la exposición a luz azul (10 J/cm<sup>2</sup>). Aunque este protocolo implica la aplicación de ácido 5-aminolevulínico solamente en lesiones individuales, en la actualidad, la mayoría de los dermatólogos realizan aplicaciones en áreas faciales más extensas, donde existen múltiples queratosis actínicas no bien delimitadas en forma concomitante con áreas de fotodaño. Esto tiene la ventaja teórica de tratar lesiones precancerosas subclínicas. (Braathen L 2007)

La terapia fotodinámica actúa a través de la destrucción selectiva de queratinocitos atípicos (profundidad de penetración: 3-4 mm) por la activación de un fotosensibilizador al hacer pasar luz en presencia de oxígeno. Las células neoplásicas acumulan más fotosensibilizadores que las células normales. Los precursores de protoporfirina IX más comúnmente usados son el ácido 5-aminolevulínico (ALA) y sus derivados como el nuevo agente lipofílico metilaminolevulinato (MAL), los cuales se localizan y metabolizan a protoporfirina IX (PpIX) por determinadas células o tejidos. Al irradiar la PpIX, ésta se activa, es decir, se transforma en un fotosensibilizador excitado que tiende a volver a un estado estable mediante la combinación de transferencia de electrones y energía, lo que resulta en la formación de radicales libres de oxígeno: anión superóxido y radical hidróxilo. Estos radicales actúan selectivamente en los tejidos donde se encuentra el fotosensibilizador (por ejemplo: queratinocitos hiperproliferativos y glándulas sebáceas), lo que ocasiona necrosis por coagulación, inducción de apoptosis, microtrombosis de vasos tumorales

NE 2b

neoformados e inflamación intensa de la zona afectada, debido a la liberación de factores vasoactivos y procoagulantes (factor de activación plaquetaria y tromboxano A<sub>2</sub>). Además modifica la expresión de citocinas e induce respuestas inmunitarias específicas. Los efectos inmunológicos incluyen la producción de IL-1 $\beta$ , IL-2, FNT- $\alpha$  y factor estimulante de colonias de granulocitos. Las células presentadoras de antígenos, decisivas para la inmunidad antitumoral, se activan en respuesta al daño tisular y a la muerte celular inducidas por la terapia fotodinámica. La TFD-MAL es aplicada como una crema bajo oclusión por 3 horas antes de la iluminación con luz roja de alta intensidad. La experiencia clínica en pacientes de QA recibiendo TFD-MAL muestra una tasa de respuesta completa de 70-78% después de una sola sesión de tratamiento y 90% después de dos sesiones de tratamiento con una semana de separación. (Stockfleth H 2006, Canti G, 2002)

La longitud de onda más efectiva para la terapia fotodinámica es de 635 nm. En conclusión, la TFD representa una opción efectiva de tratamiento para las QAs, particularmente para las lesiones múltiples localizadas en la cara y en la piel cabelluda. Es bien tolerada y no invasiva, ofrece versatilidad y buenos resultados cosméticos. No hay necesidad de anestesia. Existe un protocolo estandarizado y el equipo especializado está disponible en el mercado (por ejemplo, BLU-U), pero la iluminación también se puede lograr con varias otras fuentes de luz, incluyendo luz pulsada intensa y láser diodo. (Kalisiak MS 2007)

NE III  
Shekelle

**Recomendación:**

**TERAPIA FOTODINÁMICA**

Se recomienda como terapia de primera línea en pacientes con queratosis actínicas principalmente localizadas en cara y piel cabelluda. El régimen de tratamiento óptimo es la aplicación de ALA o MAL en gel sobre la o las lesiones, el cual debe incubarse por un período variable dependiendo de la patología a tratar desde 30 minutos a 3 horas. No requiere oclusión. Al aplicar ALA se expone a una fuente de luz azul (420 nm) por 16 minutos, 40 segundos. MAL se expone a luz roja, durante aproximadamente 8 minutos, aunque hasta la fecha es difícil conseguir en México, por lo que generalmente se aplica ALA. En QA planas se recomienda 1 sola aplicación, si después de 3 meses observamos que el tratamiento fue insuficiente se puede repetir otro ciclo. En QA hipertróficas, con grado severo de atipia por histopatología o en pacientes inmunosuprimidos es conveniente realizar 2 ciclos de tratamiento con lapso de 1 semana entre ellos.

Se puede realizar curetaje previo de la lesión para eliminar la hiperqueratosis y tener una mejor penetración del producto.

FR A

## Otros tratamientos:

### Diclofenaco gel

#### Evidencia

Se reportan dos ensayos controlados de diclofenaco al 3% comparándolo con el ácido hialurónico al 2.5% en el tratamiento de queratosis actínicas leves. En un ensayo clínico los pacientes fueron tratados durante 60 días, con una resolución del 70% de las lesiones en el grupo de tratamiento en comparación con un 44% en aquellos que utilizan el vehículo. En el segundo estudio el seguimiento fué de 90 días, con una mejoría del 50% vs el 20% de los que utilizaron sólo el vehículo. (Berker DD 2007)

NE 1

Un ensayo trató a 427 pacientes que tenían 5 o más QAs con diclofenaco tópico por 30 a 90 días. La evaluación a 30 días después de completar el tratamiento reveló que el 39% de las QAs de la frente y 47% de las QAs de la cara no eran visibles, versus aproximadamente el 20% para el grupo placebo. (Gupta AK 2009)

NE I

Un estudio multicéntrico doble ciego controlado con placebo mostro tasas de respuesta de 79% (grupo verum) contra el 45% en el grupo placebo; se observo una curación total en 50% (grupo verum) contra 20% en el grupo de control ( $p < 0.001\%$ ). Los efectos adversos fueron de leves a moderados (prurito, eritema, piel seca, híper y parestesia). La biodisponibilidad sistémica del diclofenaco demostró ser considerablemente más baja que después de una administración sistémica y la droga demostró un buen perfil de seguridad. Estos datos proporcionan una indicación de eficacia moderada con baja morbilidad en el tratamiento de QA leve. El tratamiento es adecuadamente tolerado, y entre sus efectos adversos se encuentra el prurito (41%) después de 30 días de tratamiento y erupción cutánea (40%) después de 60 días. (Stockfleth H 2006)

NE 2b

Un estudio retrospectivo del 2008 revisa los resultados de una serie de casos de QAs refractarias, tratados en forma secuencial con diclofenaco gel al 3% seguida de crioterapia. En total, 29 pacientes fueron evaluados, con  $\geq 5$  lesiones (media 8,2, rango 5-12) y una historia de recurrencias después de varias sesiones de crioterapia. Después la primera fase del tratamiento con el diclofenaco en gel, a la semana 12 el número de QA se redujo a un promedio de 1,5 (rango 0-5), con desaparición completa de las lesiones en 21 casos (71%). Los pacientes que mostraron respuesta incompleta al tratamiento anterior (n = 8) recibieron posteriormente la ablación con nitrógeno líquido para todas las lesiones residuales. Este procedimiento dio como resultado la remoción completa de todos los casos. Cabe destacar que durante el período de post-tratamiento los pacientes no tuvieron recurrencias por un periodo de 10 meses (rango 6-20). El tratamiento secuencial con gel de diclofenaco 3%, seguida de crioterapia, por tanto, representa un planteamiento eficaz para la QA múltiples refractarias. La asociación entre una droga antiinflamatoria no esteroidea (diclofenaco) y el hialuronato sódico (HA) está aprobada para el tratamiento de QA en EEUU y la Comunidad Europea. Esta ha sido sujeta a numerosos estudios de control clínico, durante el curso de los cuales su efectividad y tolerancia fue evaluada. (Mastrolonardo 2009)

NE 2b

Estos nuevos agentes inhiben la síntesis de prostaglandina E2 (PGE2) la cual se conoce por suprimir la producción de linfocitos inmuno-reguladores, la proliferación de células T –y B- y la actividad citotóxica de las células asesinas naturales, lo cual resulta en una acción favorable para la inhibición de angiogénesis y la promoción de apoptosis de células tumorales como su principal mecanismo de acción. La activación de COX-2 tiene implicaciones para la angiogénesis del tumor a través del aumento de la regulación del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), el cual es un

NE la

potente factor angiogénico requerido para el crecimiento del tumor y la metástasis. Aparte de su afinidad para el COX-2 inducible, los AINES han demostrado activar el receptor gama de proliferador de peroxisoma activado (R-gama PPA) el cual disminuye la proliferación de células cancerosas. (Rossi R 2009)

La actividad del diclofenaco es mediada y reforzada por el hialuronato, un glicosaminoglicano que se ha demostrado que se libera en el estrato corneo de la piel, actuando como un acarreador y depósito para el diclofenaco prolongando su vida media a nivel local. Gracias a su mecanismo de acción, el gel diclofenaco/hialuronato es efectivo en lesiones clínicamente documentadas que se han sometido a mutaciones displásicas en el área circundante (área de carcinogénesis). Es muy interesante notar que en los estudios donde la efectividad fue evaluada cuatro semanas después del fin del tratamiento, las ventajas en comparación al placebo fueron incluso más significativas. En la mayoría de los casos, el periodo de tratamiento fue de 90 días más 30 días de seguimiento. Ulrich M 2009)

NE III

#### **Recomendación:**

<b>DICLOFENACO GEL 3%</b>
<p>Se recomienda como tratamiento de segunda línea por su falta de accesibilidad, y está indicado en pacientes con queratosis actínicas leves dos veces al día hasta por 90 días, con seguimiento y vigilancia de efectos adversos locales.</p> <p>En queratosis actínicas múltiples refractarias se recomienda la combinación de diclofenaco gel como primera fase aplicándola 2 veces al día por 12 semanas, con vigilancia cada 4 semanas y ciclos de crioterapia al terminar éste periodo de tratamiento.</p>

FR B

## Láser

### Evidencia

Los láseres de Erblio: YAG y CO<sub>2</sub> usan luz de alta intensidad para erradicar las QAs. Este es ampliamente usado para destruir lesiones solitarias, aunque la tasa de aclaramiento no ha sido demostrada con pruebas clínicas aisladas. En un estudio del 2006 se demostró un tratamiento con laser Er: YAG (7 a 28 J/cm<sup>2</sup>) comparando el tratamiento con crema 5-FU la cual fue aplicada dos veces al día por 4 semanas en una capa delgada en toda el área tratada, observando que la reconstrucción con láser es más efectiva que el 5-FU con respecto a las tasas de recurrencia. Además, la terapia laser es recomendada para el tratamiento de queilitis actínica que no ha respondido a las terapias tópicas. El principal efecto adverso es la despitelización del área tratada, la cual mejora en dos a cuatro semanas. (Rossi R 2009)

NE I  
Shekelle

Los sistemas láser cercanos al infrarrojo como el dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) o los laser Erblio-YAG están indicados en casos especiales de QAs. Ambos son sistemas laser ablativos y pueden ser usados para lesiones simples así como para una total reconstrucción facial. El láser de CO<sub>2</sub> emite radiación infrarroja de 10.600 nm cuyo cromóforo es el agua, por otro lado el láser de Erblio: YAG de pulso corto, es una alternativa al CO<sub>2</sub> con periodo de recuperación más breve y menos efectos secundarios, es más preciso que el de CO<sub>2</sub> y emite luz de 2.940 nm que se corresponde con el pico máximo de absorción del agua (3.000 nm), siendo 12-18 veces mejor absorbido que el láser de CO<sub>2</sub> lo que produce menor difusión térmica, pero con menos hemostasia y mayor sangrado intraoperatorio. La reconstrucción facial total por láser provee profilaxis efectiva a largo

NE 3b



plazo en contra de QAs y puede reducir la incidencia de QAs relacionadas con CEC. Los efectos secundarios son: dolor, inflamación, cambios pigmentarios y cicatrices así como curación retardada y eritema postinflamatorio. Aunque la remisión completa está documentada de 90 a 91%, las tasas de recurrencia de lesiones solitarias oscilan de 10 a 15% dentro de los 3 a 6 meses. La inconformidad con los resultados reportada en literatura reciente puede estar relacionada con aspectos técnicos. El láser de dióxido de carbono u otras fuentes de energía destructivas son capaces de tratar QA. Los láseres pueden clasificarse en dos grupos fundamentales, los de longitud de onda en el espectro de la luz visible y los de longitud de onda en el espectro de la luz infrarroja. La Luz Pulsada Intensa (IPL) cubre longitudes de onda entre la luz visible y la luz infrarroja, y puede imitar características de los láseres pulsados de onda larga (milisegundos), pero son incapaces de imitar a los láseres de alta energía (Q-switched). La luz pulsada intensa (IPL 550-1200), tiene de blanco a la melanina y a la hemoglobina, lo que permite tratar lesiones pigmentarias y vasculares, logrando un resultado global en múltiples parámetros del fotorejuvenecimiento. El uso de IPL ha demostrado una modesta acción en la disminución de las arrugas, pero las lesiones pigmentarias y vasculares presentan una gran mejoría, esto avalado por cambios histológicos que indican remodelación dérmica, tal como incremento de las proteínas de la matriz extracelular y formación de neocolágeno. No existen ensayos clínicos que avalen el uso de IPL en queratosis actínicas. (Stockfleth H 2006)

Los láseres utilizados en dermatología y sus principales indicaciones se resumen en el anexo 2.

## Recomendación:

### LÁSER

El láser de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) o de erbio YAG (7 to 28 J/cm<sup>2</sup>) resultan eficaces para las queratosis actínicas en cara y piel cabelluda, con ciclos cada 4 semanas, con diferentes parámetros dependiendo del tipo de láser y del paciente.

FR C

## Peeling químico y Dermoabrasión

### Evidencia

Se compararon peelings fenólicos, dermoabrasión y 5-FU tópico, los pacientes desarrollaron QA adicionales en el plazo de un mes del tratamiento de exfoliación con fenol, en 6 meses con dermoabrasión y un poco más de 6 meses con de 5-FU. Witheiler reportó que el ácido tricloroacético (TCA) al 35% y 5-FU en cara tiene una eficacia similar, con una mejora sostenida hasta por 12 meses, disminuyendo considerablemente por 32 meses. TCA se puede combinar con ácido glicólico al 70% o con dermoabrasión manual. En un ensayo clínico controlado, el ácido glicólico redujo el número significativo de QAs de 13.7 a 11.6 en 6 meses. En otra prueba comparando dos exfoliantes de mediana profundidad, la mejoría total de QAs en dos meses fue calificado como “bastante bueno” en aquellos que tuvieron una exfoliación con ácido tricloroacético (TCA) y acido glicólico y “bueno” en aquellos que tuvieron una exfoliación con TCA y solución de Jessner. En una prueba controlada de 15 pacientes, una exfoliación de mediana profundidad con TCA fue tan efectiva como el

NE I  
Shekelle

tratamiento inicial con 5-FU. Una serie de casos reporto una tasa de recurrencia de 4% de QA en 6 meses asociada con “criopeeling”. A dos años, esta tasa fue de 18%. Treinta y tres pacientes desarrollaron CEC. (Gupta AK 2009)

El peeling puede ser una alternativa útil para el tratamiento QA facial extensa. La eficacia de la descamación química depende del agente usado y su eficacia es de cerca del 75%; las tasas de recurrencia son de 25-35% en el transcurso de un año después de la terapia. Los efectos colaterales de la descamación química incluyen dolor, inflamación, alteraciones pigmentarias y el riesgo de cicatrices. (Stockfleth H 2006)

Los peeling químicos corresponden a la aplicación de uno o más agentes exfoliativos sobre la piel, para producir un daño controlado. Usualmente se utilizan soluciones ácidas que destruyen determinada profundidad de la epidermis y colágeno dérmico. La piel se regenera, y esta sustitución de epidermis y tejido conectivo dérmico resulta en rejuvenecimiento cutáneo, con mejoría del color y textura de la piel. El TCA considerado el gold standard en los peeling químicos. Histológicamente produce la coagulación de las proteínas de la piel y la destrucción de la epidermis y dermis dependiendo de la concentración, lo que permite un rejuvenecimiento cutáneo con reposición de colágeno y normalización del tejido elástico. Dentro de un corto período de tiempo, la piel desarrolla eritema y un fino escarchado denominado “frost” que indica la coagulación de proteínas de la epidermis. El frosting desaparece en 10-30 min y se sustituye por eritema, que puede durar 1-2 días. Los pacientes deben ser informados acerca de algunos cambios que pueden presentar en su piel tales como: eritema, edema leve, hiperpigmentación transitoria, prurito, ardor, y descamación. La recuperación se completa en 5 a 7 días. Las complicaciones, tales como

NE I  
FR B  
Shekelle

NE 2c  
FR C

hiperpigmentación y cicatrices, son raros y en la mayoría de los casos puede ser fácilmente controlada. La solución de Jessner es una combinación de resorcinol (14%), ácido salicílico (14%) y ácido láctico (14%) en etanol. Produce separación del estrato córneo de la epidermis, y edema intercelular. Es muy fácil de usar y puede utilizarse solo o en combinación con TCA. La exfoliación puede seguir durante 8-10 días. Se puede utilizar en pacientes con tipos de piel V y VI.

La renovación mecánica se conoce como dermoabrasión, y se refiere a cualquier procedimiento que implique un alisamiento quirúrgico de la piel utilizando una superficie abrasiva. Con la dermoabrasión facial el paciente permanece libre de QA en 1 año, y la media para el desarrollo de QA fue 4.5 años. En una serie de casos de pacientes sometidos a dermoabrasión, 22 de 23 pacientes no tuvieron QA después de un año y 19 de 23 no tuvieron QA después de 2 años. A 3 años de seguimiento 15 de 19 pacientes (64%) no tuvieron QAs. No se encontró CEC. Ninguno de los estudios uso medidas globales o de enfermedad específica para valorar el impacto del tratamiento en la salud relativo a la calidad de vida. El tratamiento de QA en piel cabelluda con dermoabrasión ha resultado efectivo, y es especialmente útil para áreas extensas de QA en la piel cabelluda. (Berker DD 2007)

Ver anexo

### **Recomendación:**

<b>PEELING Y DERMOABRASIÓN</b>
El peeling (TCA 35%, fenólicos, ácido glicólico) se recomienda como terapia de tercera línea para el tratamiento de QA facial extensa ya que no existe suficiente evidencia para recomendar su

FR C

uso. La solución de Jessner se puede utilizar sólo o en combinación con TCA, la cual es más recomendable para QA como un peeling de profundidad media. Se aplica previa limpieza con una solución con ácido glicólico o soluciones desengrasantes, dentro de un corto tiempo la piel desarrolla eritema y un fino escarchado. En el caso de TCA se debe neutralizar con bicarbonato de sodio o agua tras 2 a 4 minutos dependiendo del grado de eritema y escarchado. Los pacientes deben ser informados acerca de algunos cambios que pueden presentar en su piel tales como eritema, edema leve, hiperpigmentación transitoria, prurito, ardor, y descamación. La dermoabrasión se recomienda en especial para QA de piel cabelluda, previo a anestésicos. Clásicamente se ha utilizado el cepillo de alambre, y posteriormente la fresa de diamante la cual es más utilizada.

## **Cirugía y Electrocoagulación**

### **Evidencia**

No hay ensayos que avalen la terapia quirúrgica para QA. La naturaleza de la patología supone que un procedimiento quirúrgico puede eliminar una zona de piel afectada y que represente una terapia eficaz. La escisión de QAs no se usa rutinariamente y se elige solamente si se sospecha de CEC invasivo o se presentan lesiones recurrentes. (Berker DD 2007).

La escisión rasurada es usada frecuentemente para QA. No se necesitan suturas y se puede obtener un diagnóstico histológico. De manera semejante, el curetaje puede ser usado solo o en conjunto con electrocirugía o crioterapia con excelentes tasas de curación. El curetaje también puede ser combinado con cloruro de zinc como

NE IV  
Shekelle

NE IV  
Shekelle

método-Schreuz el cual es también un método muy efectivo para el tratamiento del campo de la cancerización. En el curetaje la lesión es eliminada por medio del raspado con una hoja curva (legra). Es usado para lesiones superficiales, no se requiere de anestesia local. Sin embargo, para lesiones más infiltradas, con frecuencia se necesita de anestesia local y corriente eléctrica para detener el posible sangrado. El legrado es ampliamente empleado para disminuir el grosor de las QAs hiperqueratósicas antes de la crioterapia, terapia fotodinámica (TFD) o electrocoagulación. Más recientemente la electrocoagulación ha sido reemplazada por la radiofrecuencia. Todos estos métodos requieren de anestesia local y pueden dejar cambios epidérmicos o cicatrices. La elección de la técnica quirúrgica depende del sitio anatómico donde aparece la lesión pero es usualmente suficiente para remover la lesión y preparar una sutura inmediata. ( Rossi R 2009, Stockfleth H 2006)

**Recomendación:**

**CIRUGÍA**

La cirugía se recomienda como terapia de segunda línea en lesiones sospechosas, así como en QA con evidencia clínica de una posible transformación a CEC invasivo (cuerno cutáneo) o cuando las lesiones son únicas o recurrentes. La elección de la técnica quirúrgica depende del sitio anatómico donde aparece la lesión.

FR D

## Retinoides Sistémicos

### Evidencia

Los retinoides sistémicos han sido valorados por su potencial en la supresión o tratamiento de QAs múltiples. Estudios recientes transversales y doble ciego emplearon etretinato y demostraron en pruebas cruzadas doble ciego la eficacia de esta droga. Pruebas anecdóticas durante los últimos 20 años sugieren que puede haber morbilidad considerable al utilizar este tratamiento. Además puede haber un efecto de rebote una vez que se detiene la terapia sistémica. Sin embargo, estos efectos no fueron observados a 4 meses de seguimiento en un estudio disponible sobre este tema.

Actualmente se utilizan dosis bajas de acitretina (metabolito activo de etretinato) como una opción de tratamiento para los pacientes con trasplante renal y lesiones displásicas múltiples. (Berker DD 2007)

Un estudio aislado controlado con placebo documentó que el etretinato administrado sistémicamente reduce las QAs en 85%.

La terapia sistémica puede ser considerada para pacientes de alto riesgo como desordenes heredados tales como xeroderma pigmentoso (reparación anormal de ADN inducida por UV), síndrome de carcinoma de células basales (anormalidad del gen supresor de tumores) o en pacientes con inmunosupresión crónica después de trasplante de órganos quienes tienen mayor riesgo de progresión de QA a carcinomas espinocelulares. (Stockfleth H 2006)

NE I

NE 2b

## Recomendación:

### RETINOIDES SISTÉMICOS

Se recomienda en pacientes con múltiples queratosis actínicas como tratamiento de tercera línea, así como estados de inmunosupresión o quienes tienen mayor riesgo de cáncer de piel. La acitretina se recomienda a una dosis inicial vía oral de 0.5mg/kg peso por día por 4 semanas y posteriormente continuar con dosis de 0.8mg/kg de peso por periodo indeterminado de acuerdo a resultados clínicos obtenidos hasta la mejoría clínica.

FR B

## Masoprocol crema

### Evidencia

Se reporta un ensayo clínico controlado para masoprocol en el que se observó reducción del 71% de QA posterior a 28 días de tratamiento. El masoprocol es un inhibidor no hormonal de la fosforilación de la HSL, el Acido Nordihidroguaiaretico (NDGA) o comercialmente llamado Masoprocol, el que además de disminuir la actividad de la Lipasa sensible a hormona (HSL) se le atribuye una posible actividad Anti-Cancerígena. (Lindvall H, 2004) se ha reportado que logra disminuir la lipólisis, demostrado por los niveles de Ácidos Grasos y Glicerol. El Masoprocol provoca una disminución del número de células cancerígenas. Por lo tanto se podría decir que el Masoprocol posee un rol Anti- Cancerígeno al disminuir la población celular tumoral.

El producto no está disponible en U.K ( Berker DD 2007

NE I



## Recomendación:

### MASOPROCOL

Se recomienda en pacientes con queratosis actínicas leve como tratamiento de última línea o recalcitrantes a tratamientos, 1 vez al día por 1 a 2 meses de tratamiento. No se recomienda como monoterapia.

FR C

## Ácido salicílico

### Evidencia

El ácido salicílico puede formularse en la mayoría de los vehículos a concentraciones que oscilan entre 0.5% y el 20%. Es una sustancia que incrementa de manera significativa la penetrancia percutánea de otros principios activos. Concentraciones mayores del 5% ejercen efecto queratolítico hasta la exfoliación. Su uso debe evitarse en región anogenital, los pliegues, las mucosas, los ojos y las áreas de piel sana. Se ha utilizado en la fase previa a la aplicación del 5 fluorouracilo (5-FU) para eliminar la queratina que cubre la lesión. En concentraciones al cincuenta por ciento en aceite de crotón en combinación con ácido tricloroacético (TCA) al 20% ha sido descrito para las QA, así como pretratamiento con retinoides tópicos. Actúa como emoliente para queratosis leves, proporcionando un beneficio adicional por su efecto queratolítico.

Por lo tanto, el ácido salicílico al 2% puede ser utilizado por sus efectos queratolítico y emoliente, ya sea solo o previo al tratamiento con 5-FU tópico. (Berker DD 2007)

NE III

## Recomendación:

### ACIDO SALICÍLICO

Se recomienda como tratamiento de tercera línea, en pacientes con queratosis actínicas leve, concentraciones mayores al 2% que tenga como vehículo la vaselina, una o dos aplicaciones por día en lesiones hasta su remisión. Puede combinarse con el 5-fluorouracilo y ácido tricloroacético para incrementar la penetrancia cutánea de estos.

FR A

## Interferon-alfa-2b.

### Evidencia

Debido a sus propiedades antiproliferativas y antitumorales el uso tópico o intralesional del interferon-alfa-2b ha mostrado una capacidad terapéutica de 92% en lesiones tratadas, específicamente si se usa por administración intralesional (500,000 UI) tres veces a la semana por tres semanas. Sin embargo, su costo prohibitivo actualmente limita su uso como la terapia de primera elección. (Rossi R, 2009

NE III

## Recomendación:

### INTERFERON ALFA 2 BETA

Se recomienda la administración de Interferon alfa 2 beta con aplicación intralesional (50, 000 UI) tres veces a la semana por 3 semanas, aunque por su costo elevado y evidencia insuficiente su uso es limitado y se usa como terapia de última línea o cuando son recalcitrantes a otros tratamientos.

FR C

## Terapia de mantenimiento:

### Retinoides tópicos

#### Evidencia

La tretinoína crema ha sido estudiada a diferentes concentraciones. Bollag y Ott reportaron aclaramiento de la lesión en 55% de pacientes tratados con tretinoína 0.3% vs 35% de pacientes con la misma respuesta al usar dosis de 0.1%. Misiewicz reportó en un estudio la comparación de QA en cara (derecha/izquierda) de tretinoína crema contra metilsulfona aretinoide observando reducción de las QA en la zona tratada con tretinoína de un 30.3% ( $P < 0.01$ ) después de 16 semanas de tratamiento 2 veces al día. Esto refleja un potencial beneficio de las formulaciones de tretinoína disponibles. En un ensayo multicéntrico se observó reducción de QA faciales de 11.2 a 8.9% después de 6 meses de uso una vez por día, y una reducción del 47% después de 15 meses de tratamiento. (Berker DD 2007)

NE I

Existen pruebas claras de doce ensayos que indican que la crema de tretinoína tópica, en concentraciones mayores al 0,02%, es beneficiosa para los pacientes con fotodaño de leve a grave en la cara y los antebrazos. Sin embargo, los usuarios deben ser conscientes de los efectos adversos (eritema, descamación/sequedad, escozor/picazón e irritación) que se pueden producir en las primeras semanas de tratamiento. La tasa más alta se informó en el estudio que utilizó la concentración más elevada de tretinoína (0,1%). Esto se debió probablemente a la aparición de eventos adversos durante las primeras semanas de tratamiento. Las pruebas limitadas de un ensayo (117 participantes) indican que la crema de tazaroteno entre el 0,01% y el 0,1% es beneficiosa para las personas con fotodaño moderado en la cara, pero se debe advertir a los participantes acerca de la probabilidad de que aparezcan efectos adversos de leves a moderados durante las primeras semanas de tratamiento. Existen pruebas de otro ensayo (323 participantes) que la isotretinoína al 0,1% es beneficiosa, pero se necesitan más estudios para confirmar su eficacia. ( Samuel M, 2005)

NE la

El uso de tretinoína sola es parcialmente efectivo en el tratamiento de QAs incluso después de un año de tratamiento aplicándola de forma diaria. Algunas publicaciones mostraron que las características epidemiológicas de QAs no fueron modificadas por la aplicación de retinaldehído y este no tuvo efectos profilácticos en el desarrollo de QAs. En un estudio en el que se aplicó tretinoína al 0,05 % una vez al día durante 3 meses se demostró una reducción del 45 % de las queratosis actínicas frente al 23 % en los pacientes tratados con placebo. En otro estudio, sin embargo, no se consiguió disminuir el número de queratosis actínicas tras el uso de retinoides tópicos. El retinaldehído es un derivado natural de la vitamina A, tiene efectos similares al ácido retinoico. Además contrarresta la deficiencia de

NE 3a

vitamina A de la epidermis inducida por los rayos UV, el retinaldehído tóxico puede tener un efecto antioxidante y disminuye el número de células dañadas por la radiación UV. Algunos efectos colaterales de la aplicación de retinoides son el incremento de la sensibilidad a la luz solar, eritema, erosiones, prurito y dolor. El uso de retinoides en Europa se utiliza para fotodaño, pero no específicamente para QA. Sobre su eficacia en el tratamiento del carcinoma basocelular han aparecido escasos estudios y estos no han demostrado una eficacia suficiente. Por ello, actualmente parecen tener interés únicamente en la prevención de lesiones precancerosas y como coadyuvantes de otros tratamientos, y no se recomienda su uso en monoterapia. (Rossi R 2009)

**Recomendación:**

<b>RETINOIDES TÓPICOS</b>
Se recomienda como tratamiento de segunda línea combinada con otros tratamientos tópicos, y de primera línea en fase de mantenimiento una vez que han remitido las lesiones con aplicación por la noche por lo menos 15 meses. Pueden emplearse concentraciones que van del 0.025% al 0.1%.

FR B

## Protección solar

### Evidencia

En dos pruebas aisladas, una en Texas (n=53; calidad pobre) y uno en Australia (n=58; calidad moderada) el uso diario de filtro solar reduce la incidencia de QA. En un estudio subsecuente de buena calidad, los filtros solares reducen la incidencia de CEC en un 18%. (Gupta AK 2009)

NE I  
Shekelle

Tiene un efecto emoliente y fotoprotector combinado. Un ensayo clínico controlado con placebo mostró que el protector solar con factor de protección 17 aplicado dos veces al día en la cara por 7 meses, es superior a la emoliente al reducir de número total de QA y nuevas lesiones al final del estudio. Por lo tanto, también reduce la incidencia del CEC. (Berker DD 2007)

NE I

### Recomendación:

#### PROTECCIÓN SOLAR

La Fotoprotección es ampliamente recomendada en todos los casos. El uso de ropa fotoprotectora, sombreros u otros accesorios para evitar la radiación ultravioleta. Se recomienda el uso de bloqueador solar con factor de protección arriba de 30, aplicándola más de 2 veces al día. La combinación de productos químicos y físicos que cubran UVB y UVA como Mexoryl SX, Mexoryl XL, Dioxido de titanio y oxido de zinc tienen mejor resultado.

FR A

## Emoliente

### Evidencia

No hay ensayos clínicos dedicados a la terapia paliativa de QA pero la emoliente ha sido empleada en el grupo placebo de un ensayo doble ciego con masoprocol crema con QA en brazos; cuarenta pacientes formaban parte del grupo placebo, con un promedio de 13.4 QA, disminuyendo a 11.1 QA después de 28 días de emoliente dos veces al día. Esta mejoría se presenta en el 44% de los pacientes, mostrando deterioro sólo en el 2.4%. ( Berker DD 2007)

NE I

### Recomendación:

<b>EMOLIENTE</b>
El uso de emolientes se recomienda en QA como terapia de mantenimiento, una vez que han remitido las lesiones, ya que por tratamientos previos presentan resequedad cutánea.

FR B

**TABLA 2.**

**TRATAMIENTO DE QUERATOSIS ACTÍNICAS**

<b>TRATAMIENTO</b>	<b>NIVEL DE EVIDENCIA</b>	<b>FUERZA DE RECOMENDACIÓN</b>
<b>Tratamiento 1ª línea</b>		
<b>5- Fluorouracilo</b> (Askew D, 2009)	Ia	A
<b>Imiquimod</b> (Gupta AK, 2009)	Ia	A
<b>Crioterapia</b> (Gupta AK, 2009)	I	A
<b>Terapia Fotodinámica</b> (Braathen L, 2007)	I	A
<b>Otras terapias</b>		
<b>Diclofenaco gel</b> (Gupta AK, 2009)	I	B
<b>Láser, peeling químico, Dermoabrasión</b> (Berker DD, 2007)	III	C
<b>Cirugía y Electrocoagulación</b> (Rossi R, 2009)	IV	D
<b>Retinoides sistémicos</b> (Stockfleth H, 2006)	2b	B
<b>Masoprocol crema</b> (Berker DD, 2007)	I	C
<b>Ácido salicílico</b> (Berker DD, 2007)	III	A
<b>Interferon alfa 2B</b> (Rossi R, 2009)	III	C
<b>Terapia de mantenimiento</b>		
<b>Retinoides tópicos</b> (Berker DD, 2007)	I	B
<b>Protección solar</b> (Berker DD, 2007)	I	A
<b>Emoliente</b> (Berker DD, 2007)	I	B



## **Consideraciones:**

### **¿Deben ser tratadas las queratosis actínicas?**

No existen pruebas suficientes para justificar el tratamiento a todas las QA. El tratamiento debe ser individualizado de acuerdo a los signos, síntomas y la historia del paciente. Habrá casos en que se lleve a cabo la escisión con fines de diagnóstico.

El tratamiento de escasas y pequeñas QA con crioterapia es actualmente una práctica utilizada por los dermatólogos, mientras que lesiones más extensas son comúnmente tratados con 5-FU.

Debido a los costos, la TFD generalmente se reserva para pacientes con QA extensas o que no se han podido controlar con otras terapias.

### **¿Existe alguna forma de prevenir las queratosis actínicas?**

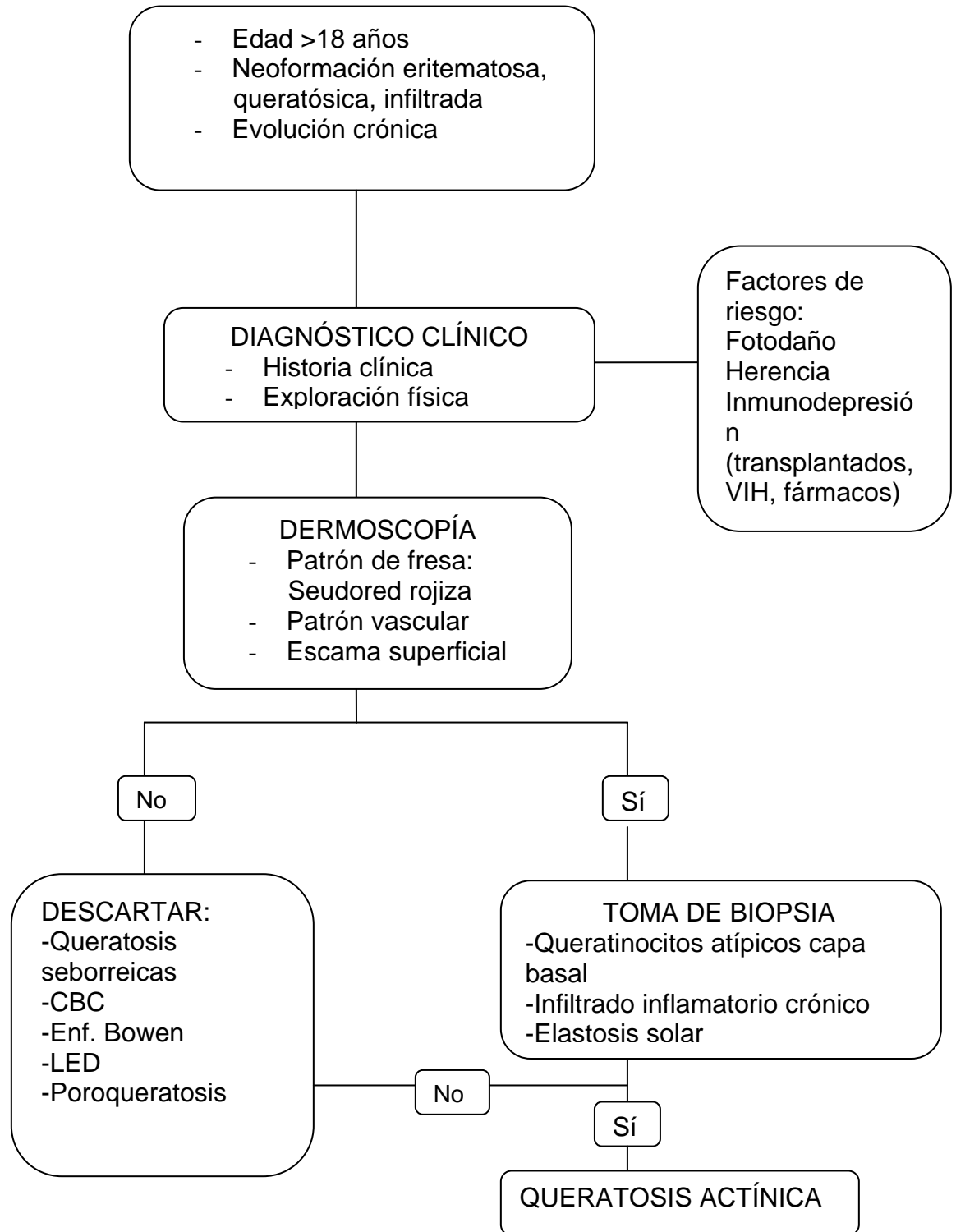
Las QA son un marcador de daño por el sol y por lo tanto son una indicación de aumentar las medidas de protección al sol. Está ampliamente recomendada la fotoprotección en todos los casos, con el uso de ropa fotoprotectora, sombreros u otros accesorios para evitar la radiación ultravioleta. Se recomienda el uso de bloqueador solar con factor de protección arriba de 30, aplicándola más de 2 veces al día. La combinación de productos químicos y físicos que cubran UVB y UVA como Mexoryl SX, Mexoryl XL, Dioxido de titanio y oxido de zinc tienen mejor resultado.

Existen estudios que demuestran el uso regular de protectores solares reduce el número de QA y el riesgo de CEC.

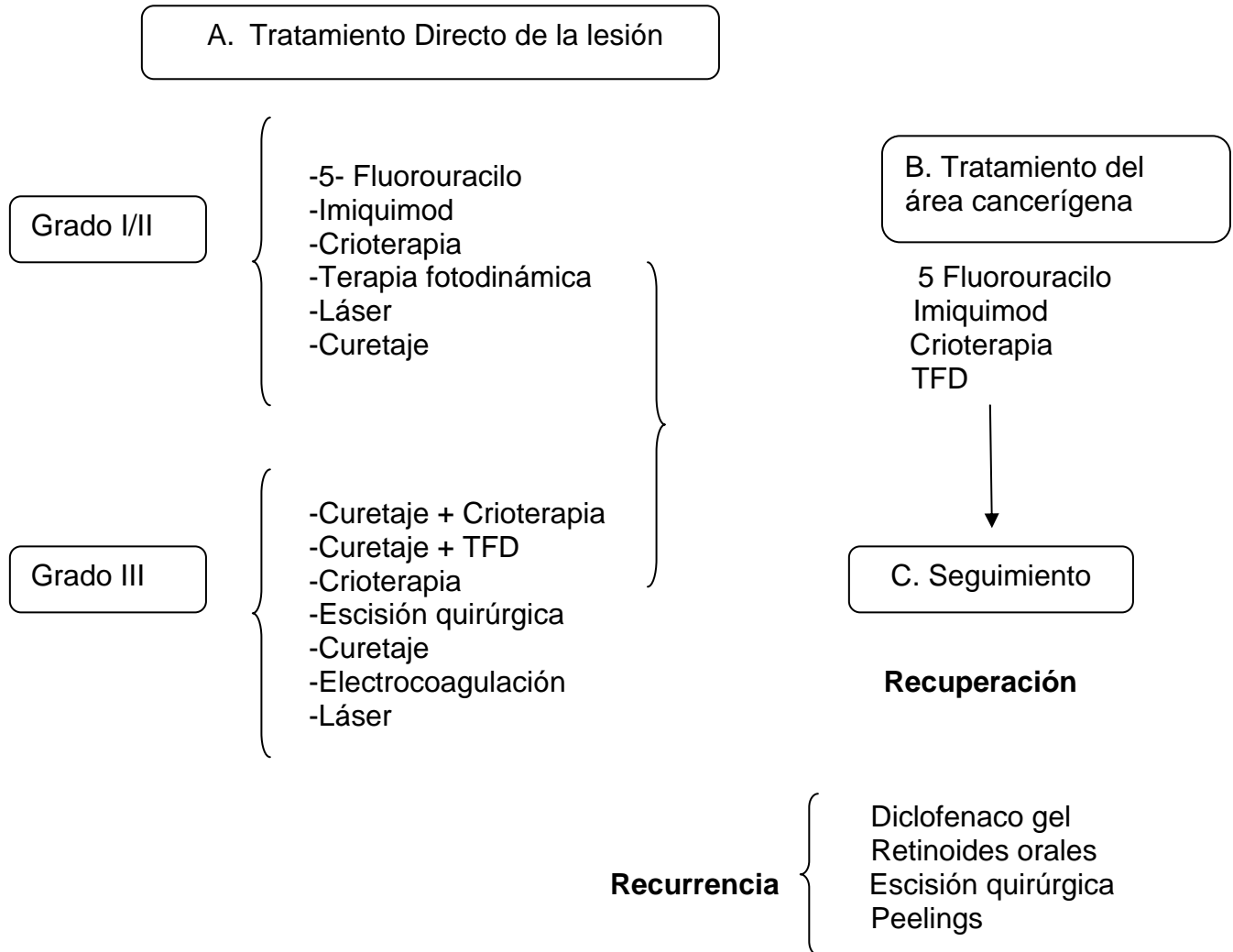
### **¿Los pacientes con QA requieren seguimiento?**

Se debe hacer un seguimiento de todos los pacientes por lo menos una revisión anual principalmente en pacientes con antecedentes de cáncer cutáneo ya que pueden presentar recidivas o nuevas lesiones.

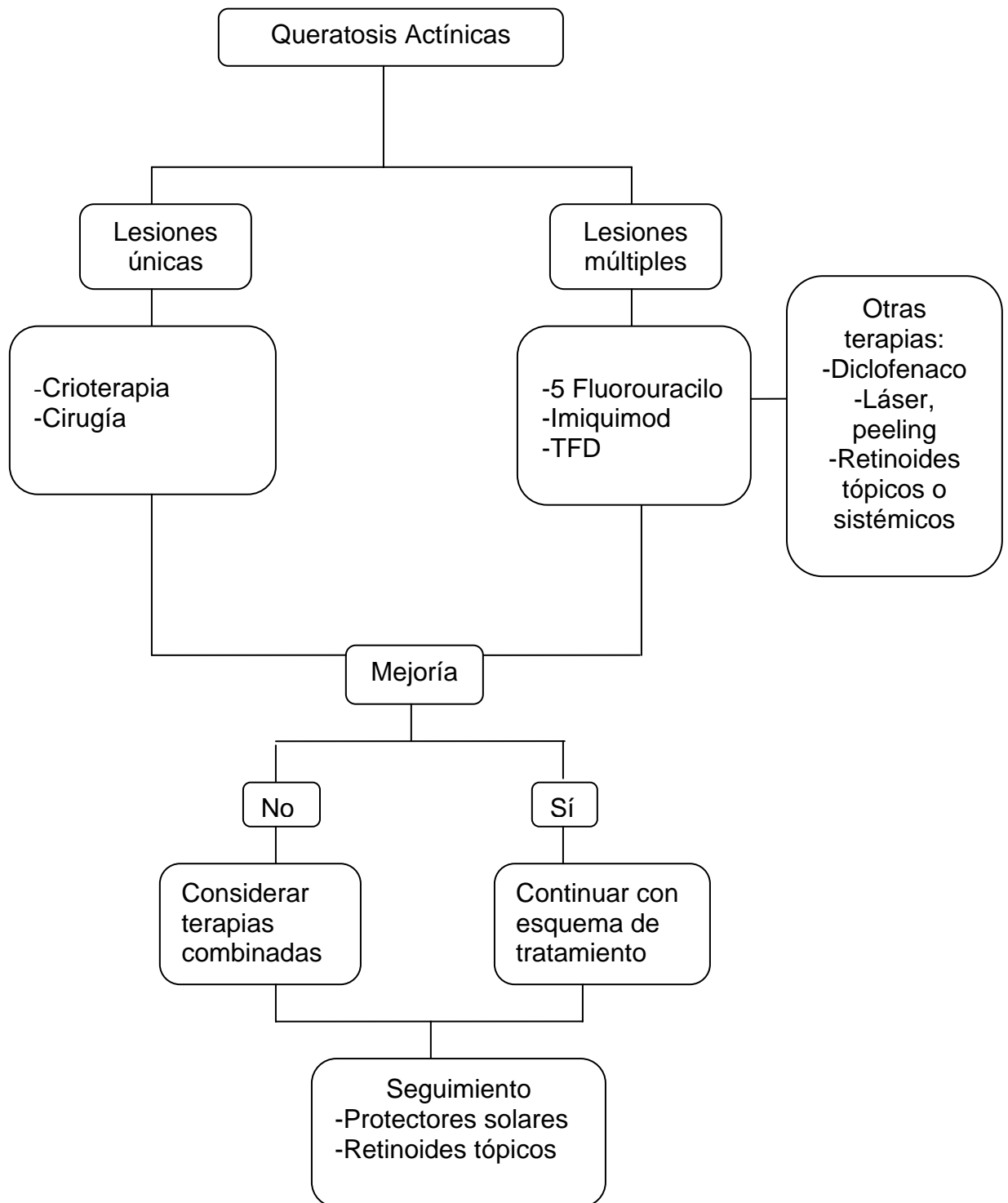
## Algoritmo 1. Diagnóstico de Queratosis Actínicas



## Algoritmo 2. Tratamiento de Queratosis Actínicas



### Algoritmo 3. Tratamiento de Queratosis Actínicas



## ANEXO 1.

### Sistemas de clasificación de niveles de evidencias y recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica utilizadas para el proceso de adaptación

#### ❖ CUADRO I. RECOMMENDATIONS IN BRITISH ASSOCIATION OF DERMATOLOGISTS GUIDELINES.

<b>Fuerza de Recomendación:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>A. Existe buena evidencia para apoyar el uso del procedimiento</li><li>B. Existe evidencia favorable para apoyar el uso del procedimiento</li><li>C. Existe escasa evidencia para apoyar el uso del procedimiento</li><li>D. Existe suficiente evidencia para apoyar el rechazo de la utilización del procedimiento</li><li>E. No hay pruebas convincentes para apoyar el rechazo de la utilización del procedimiento</li></ul>
<b>Niveles de Evidencia:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>I. La evidencia proviene de, al menos, un ensayo controlado aleatorizado.</li><li>II. La evidencia proviene de, al menos, un estudio controlado bien diseñado sin aleatorizar.</li><li>IIi. La evidencia proviene de estudios de cohorte bien diseñados, o de casos y controles, estudios analíticos, preferentemente de más de un centro o grupo de investigación</li><li>IIiii. La evidencia proviene de múltiples series de casos con o sin intervención.</li><li>III. Opinión de expertos basados en experiencias clínicas, estudios descriptivos, o reportes de comités de expertos.</li><li>IV. Evidencia insuficiente por problemas de metodología ( tamaños de muestra, conflictos de la evidencia).</li></ul>

## ❖ CUADRO II. NIVELES DE EVIDENCIA CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE (CEBM) DE OXFORD

En ésta clasificación se tienen en cuenta no sólo las intervenciones terapéuticas y preventivas, sino también las ligadas al diagnóstico, el pronóstico, los factores de riesgo y la evaluación económica.

Está disponible en [www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp) y se mantiene permanentemente actualizada (última revisión: mayo 2001).

Niveles de Evidencia
1a Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad.
1b Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho.
1c Práctica clínica (“todos o ninguno”) (*)
2a Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad.
2b Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad (**)
2c Outcomes research (***), estudios ecológicos.
3a Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad.
3b Estudio de casos y controles.
4 Serie de casos o estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad (****)
5 Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, bench research o first principles (*****)
<p>Se debe añadir un signo menos (-) para indicar que el nivel de evidencia no es concluyente si:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza amplio y no estadísticamente significativo.</li><li>• Revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa.</li></ul> <p>(*) Cuando todos los pacientes mueren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno.</p> <p>(**) Por ejemplo, con seguimiento inferior al 80%.</p> <p>(***) El término <i>outcomes research</i> hace referencia a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben.</p> <p>(****) Estudio de cohortes: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado.</p> <p>Estudio de casos y controles: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas.</p> <p>(*****) El término <i>first principles</i> hace referencia a la adopción de determinada práctica clínica basada en principios fisiopatológicos.</p>

Fuerza de Recomendación	
FR	Nivel de Evidencia
A	Estudios de nivel 1.
B	Estudios de nivel 2-3, o extrapolación de estudios de nivel 1.
C	Estudios de nivel 4, o extrapolación de estudios de nivel 2-3.
D	Estudios de nivel 5, o estudios no concluyentes de cualquier nivel.
La extrapolación se aplica cuando nuestro escenario clínico tiene diferencias importantes respecto a la situación original del estudio.	

Significado de los grados de recomendación	
FR	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendación favorable.
C	Recomendación favorable pero no concluyente.
D	Ni se recomienda ni se desaprueba.

### **CUADRO III. LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES**

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

<b>Categoría de la evidencia</b>	<b>Fuerza de la recomendación</b>
<b>Ia.</b> Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	<b>A.</b> Directamente basada en evidencia categoría I
<b>Ib.</b> Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorios	
<b>Ila.</b> Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoridad	<b>B.</b> Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
<b>Ilb.</b> Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
<b>III.</b> Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	<b>C.</b> Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
<b>IV.</b> Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	<b>D.</b> Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59



## ANEXO 2.

### Tipos de Láser utilizados en Dermatología

Obtenido de: Rev. Med. Clin. Condes - 2010; 21(1) 87 - 98

Láser	Longitud de Onda (nm)	Modo	Usos Típicos
Alexandrita	755	Interruptor Q Pulso prolongado	Pigmentación dérmica epidérmica, Nevo de Ota, tatuaje (blanco, azul, verde), depilación.
Argón, Argón colorante	488-630	OC	Vascular, terapia fotodinámica.
CO <sub>2</sub>	10600	OC Pulsado	Vaporización, arrugas, cicatrices, fotodaño.
Diodo	800-1000	OC / pulsado	Vascular y depilación.
Erbium: YAG	2940	Pulsado	Arrugas, cicatrices, fotodaño.
KTP	532	OCC	Vascular, pigmento epidérmico.
Nd: YAG	532	Interruptor Q	Pigmentación, epidérmica, tatuaje rojo.
Colorante pulsado	1064	Pulso prolongado	Nevo de Ota, tatuaje negro, depilación.
Amarillo	577-600	Pulsado	Vascular niños y adultos.
Colorante pulsado	510	Pulsado	Pigmento epidérmico, tatuaje rojo, verde.
Rubí	694	Interruptor Q Pulso prolongado	Pigmentación dérmica y epidérmica, Nevo de Ota, tatuaje blanco, azul, verde, depilación.

### ANEXO 3.

## Clasificación de Peelings

### Agentes exfoliantes usados en los distintos tipos de peeling

Obtenido de: Rev. Med. Clin. Condes - 2010; 21(1) 87 - 98

TIPO DE PEELING	AGENTES QUÍMICOS	Aplicador	Tiempo acción
Superficial	Ácido glicólico (30%-50%), resorcina (10%-25%),	pincel	3-10 min.
	Máscara de cordero con resorcina al 10%,	pincel guante	5-10 min.
	Ácido cítrico (10-20%),	tórula	15-20 min.
	Ácido mandélico (30%),	gasa	5-10 min.
	Ácido salicílico (10-30%),	gasa	se deja
	Ácido tricloroacético (10%),		se deja
	Solución de Jessner imiquimod 5% biomedic Peel 5%	gasa tórula	se deja se deja
Medio	Ácido glicólico 70%,	pincel	3-20 min.
	TCA al 20%,	gasa	se deja
	TCA al 35% combinado con peeling superficial,	gasa-pincel	se deja
	Ácido retinoico 5%,	pincel	se deja
	Ácido pirúvico	gasa	
5-fluouracilo al 10%	guante	se deja	
Profundo	Fórmula Baker Gordon TCA 35% con fluoresceína		

## ANEXO 4

### *Instrumento AGREE (www.agreecollaboration.org)*

#### ALCANCE Y OBJETIVO

1. El(los) objetivo(s) general(es) de la guía están específicamente descritos.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios
-------------

2. Lo(s) aspecto(s) clínicos cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios
-------------

3. Los pacientes a quienes se pretende aplicar la guía están específicamente descritos.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios
-------------

## PARTICIPACIÓN DE LOSIMPLICADOS

4. El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesinales relevantes.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios

5. Se han tenido en cuenta los puntos de vista del paciente y sus preferencias.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios

6. Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios

7. La guía ha sido probada entre los usuarios diana.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios

## RIGOR EN LA ELABORACIÓN

8. Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios
-------------

9. Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios
-------------

10. Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente definidos.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios
-------------

11. Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios
-------------

12. Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios

13. La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios

14. Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios

## CLARIDAD Y PRESENTACIÓN

15. Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios
-------------

16. Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición se presentan claramente.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios
-------------

17. Las recomendaciones claves son fácilmente identificables.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios
-------------

18. La guía se apoya con herramientas para su aplicación.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios
-------------

## APLICABILIDAD

19. Se han discutido las barreras organizativas potenciales a la hora de aplicar las recomendaciones.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios
-------------

20. Han sido considerados los costes potenciales de la aplicación de las recomendaciones.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios
-------------

21. La guía ofrece una relación de criterios clave con el fin de realizar monitorización y/o auditoría.

4	3	2	1
---	---	---	---

Comentarios
-------------



## INDEPENDENCIA EDITORIAL

22. La guía es editorialmente independiente de la entidad financiadora.

4 3 2 1

Comentarios

23. Se han registrado los conflictos de intereses de los miembros del grupo de desarrollo.

4 3 2 1

Comentarios

## EVALUACIÓN GLOBAL

¿Recomendaría esta guía para su uso en la práctica?

4 3 2 1

Comentarios

## **ANEXO 5. Instrumento Clínico para validación de GPC**

### **INSTRUMENTO CLÍNICO PARA VALIDACIÓN DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC)**

#### **Introducción**

Estimado Doctor, el presente cuestionario tiene la finalidad de determinar si la GPC que usted evaluará es acorde con el objetivo y propósito clínico para el que fue creada, así como, identificar si contiene **información redúndate, no útil o contradictoria**.

Su evaluación permitirá determinar la **validez teórica** de la GPC que consiste en la validez de apariencia y de contenido. La **validez de apariencia** establece si por su forma o aspecto será útil en el ámbito donde se piensa aplicar, si sus recomendaciones podrán ser aplicadas por los **médicos** que serán los usuarios y si los **pacientes** en que se va a aplicar podrán recibir y realizar las indicaciones. La **validez de contenido** garantiza que la GPC contenga **todas las alternativas de manejo médico** que satisfagan los cuestionamientos probables que se requieran para evitar variaciones inexplicables en la asistencia al paciente, mejorar la calidad de la atención y facilitar la toma de decisiones del médico tratante, así como el o los tratamiento más adecuados y eficientes para la atención institucional de los pacientes en el nivel de atención que específicamente señala la GPC.

La GPC fue desarrollada utilizando una metodología mixta de adaptación/actualización, utilizando como documentos de referencia guías publicadas en idioma inglés y español, basadas en la evidencia, con claridad y consistencia en las recomendaciones y de publicación reciente, así como artículos con revisiones sistemáticas, metaanálisis. Por lo que le pedimos que cualquier observación con relación a la evidencia y recomendación se sustente con el nivel de evidencia y la cita bibliográfica.

## CEDULA DE VALIDACIÓN EXTERNA

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Folio: (Para uso del CDP)

### Ficha de Identificación:

Nombre de la GPC

---

---

Nombre del evaluador externo

---

Edad \_\_\_\_ años. Sexo (F) (M).

Adscripción \_\_\_\_\_

Especialidad \_\_\_\_\_

Antigüedad en la práctica de la especialidad \_\_\_\_\_ años \_\_\_\_\_ meses.

### INSTRUCCIONES:

1. Leer la GPC **completa**
2. Con base en el propósito clínico de la GPC, analizar cada una de las secciones (prevención, detección, pruebas diagnósticas, tratamiento farmacológico/ quirúrgico, rehabilitación, criterios de referencia, costos) y en forma simultánea contestar las preguntas que corresponda a la guía que usted va a evaluar.

### Nota:

Si necesita mayor espacio para observaciones y comentarios los puede anexar al final; si usted lo considera necesario puede efectuar observaciones y sugerencias directamente en la GPC, identificándolas con **la herramienta de control de cambios**.

## OBJETIVO

1. ¿Los beneficios en salud esperados con la elaboración de esta GPC se apegan al problema que se presenta en la atención médica de esta área clínica?

SI ( ) NO ( ) explicar \_\_\_\_\_

---

---

## USUARIOS

2. Con respecto al personal de salud que usará la guía, ¿debe INCLUIRSE algún otro?

SI ( ) ¿quién? \_\_\_\_\_ NO ( )

3. Con respecto al personal de salud que usará la guía, ¿debe OMITIRSE alguno?

SI ( ) ¿quién? \_\_\_\_\_ NO ( )

## POBLACIÓN BLANCO

4. Respecto a los pacientes en los que se aplicará la guía se encuentran descritas **todas sus características personales y clínicas**, que por su frecuencia o relevancia, **puedan influir en la toma de decisión del clínico.**

SI ( ) NO ( ) ¿Cuáles sugiere agregar?

---

---

## RECOMENDACIONES

5. Considerando el problema al cual responde cada una de las recomendaciones ¿Se presentan **todas** las alternativas necesarias para la toma de decisión por parte del clínico?

SI ( ) NO ( ) ¿Cuál falta?

---

---

6. ¿Alguna de las recomendaciones debe **ser omitida**?

SI ( ) NO ( ) ¿Cuál y por qué?

---

---

7. ¿Las recomendaciones que contiene están **actualizadas**?

SI ( ) NO ( ) explicar

---

---

8. ¿Las recomendaciones son **aplicables** en la práctica clínica cotidiana del área donde se plantea que será utilizada?

SI ( ) NO ( ) explicar

---

---

9. ¿Se consideró **las variantes fisiológicas** y la **co-morbilidad** más frecuente o relevante de la población blanco **que usualmente dificulta la toma de decisión** del médico tratante que será usuario de ésta GPC?

SI ( ) NO ( ) explicar

---

## I. RECOMENDACIONES PARA LAS GPC RELACIONADAS CON PREVENCIÓN O DETECCIÓN

**De acuerdo a las preguntas clínicas planteadas:**

10. ¿Se omite alguna de las actividades para prevenir el problema de estudio?

SI ( ) NO ( ) No aplica ¿Indique cual(es) ?

---

---

11. ¿Se omite alguna de las actividades para detectar el problema de estudio?

SI ( ) NO ( ) No aplica ¿Indique cual(es)?

---

---

12. ¿Se indica el personal responsable de llevar a cabo cada actividad de prevención o detección?

SI ( ) NO ( ) explicar

---

---

13. ¿Las actividades de prevención o detección indicadas en la guía han demostrado, en la práctica clínica usual, ser útiles?

SI ( ) NO ( ) explicar

---

---

14. ¿Existe evidencia científica de su utilidad para prevenir o detectar el problema de estudio?

SI ( ) NO ( ) explicar

---

---

15. ¿Se consideran las limitaciones de la institución, del personal de salud y del paciente para que se lleven a cabo estas actividades?

SI ( ) NO ( ) explicar

---

---

16. ¿Se especifica en forma objetiva en que momento y lugar deben llevarse a cabo estas acciones?

SI ( ) NO ( ) explicar

---

---

17. ¿Se indica la forma de evaluar los resultados de la prevención o detección oportuna?

SI ( ) NO ( ) explicar

---

---

## II. RECOMENDACIONES SOBRE CRITERIOS DE REFERENCIA ENTRE NIVELES DE ATENCIÓN

18. ¿Los criterios de referencia que presenta la GPC son apegados a la realidad?

SI ( ) NO ( ) explicar

---

---

19. ¿Se ha omitido algún criterio de referencia?

SI ( ) NO ( ) explicar

---

---

20. ¿Debe ser eliminado algún criterio de referencia?

SI ( ) NO ( ) explicar

---

---

## III. RECOMENDACIONES SOBRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

21. ¿Está usted de acuerdo con las pruebas diagnósticas (**laboratorio y gabinete**) recomendadas?

SI ( ) NO ( ) explicar

---

---

22. ¿Está usted de acuerdo en **la secuencia** de pruebas diagnósticas (laboratorio y gabinete) recomendadas?

SI ( ) NO ( ) explicar



---

---

23. ¿Las recomendaciones hacen explícita **la periodicidad** en que las pruebas de laboratorio o gabinete deben repetirse de acuerdo a la evidencia científica disponible?

SI ( ) NO ( ) explicar

---

---

24. En los casos en que en el IMSS no se cuente con la alternativa diagnóstica recomendada por la evidencia científica disponible, ¿**se declaran y se proponen alternativas**?

SI ( ) NO ( ) explicar

---

---

25. ¿Se indican los beneficios y **riesgos probables** de las pruebas de laboratorio y gabinete recomendados?

SI ( ) NO ( ) explicar

---

---

26. ¿Se refieren las circunstancias en las que, de acuerdo a la evidencia científica actual, determinadas pruebas de **laboratorio y gabinete**, ya **no deben efectuarse**?

SI ( ) NO ( ) explicar

---

---

#### IV. RECOMENDACIONES SOBRE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

27. ¿Está usted de acuerdo en el tratamiento que se presenta como **primera elección**?

SI ( ) NO ( ) explicar \_\_\_\_\_

---

28. En los casos en que en el IMSS no se cuente con la alternativa recomendada por la evidencia científica disponible, ¿**se declaran y se proponen alternativas**?

SI ( ) NO ( ) explicar \_\_\_\_\_

---

29. ¿Se indican los beneficios y **eventos adversos** de los medicamentos que se recomiendan?

SI ( ) NO ( ) explicar \_\_\_\_\_

---

30. ¿Las recomendaciones alertan al clínico sobre las **interacciones fármaco-fármaco** mas graves o frecuentes?

SI ( ) NO ( ) explicar \_\_\_\_\_

---

31. ¿Las recomendaciones alertan al clínico sobre las **interacciones fármaco-enfermedad** mas graves o frecuentes?

SI ( ) NO ( ) explicar \_\_\_\_\_

---

32. ¿Las recomendaciones refieren **sin ambigüedad** el tipo de fármaco, dosis, periodicidad y tiempo de tratamiento con base en la evidencia científica?

SI ( ) NO ( ) explicar \_\_\_\_\_

33. ¿Se refieren las **metas a alcanzar** para evaluar el resultado del tratamiento?

SI ( ) NO ( ) explicar \_\_\_\_\_

## ASPECTOS GENERALES

La mayoría de las GPC son adaptaciones de guías elaboradas en otros países, por lo que es necesaria una valoración cuidadosa de los términos empleados así como de la infraestructura y recursos con los que se cuenta, si bien es necesario que las recomendaciones reflejen el estado de avance científico también deben presentarse las alternativas de acuerdo a los recursos disponibles en la actualidad en los centros donde serán utilizadas.

34. ¿Los términos empleados en la GPC que usted esta validando son de uso común en el área clínica específica en nuestro país?

SI ( ) NO ( ) explicar \_\_\_\_\_

35. ¿Las recomendaciones reflejan el estado de avance científico correspondiente?

SI ( ) NO ( ) explicar \_\_\_\_\_

36. ¿Las recomendaciones dan las alternativas necesarias para la toma de decisiones con los recursos actualmente disponibles?

SI ( ) NO ( ) explicar \_\_\_\_\_

37. Durante la elaboración de GPC es común que se identifiquen las áreas donde se requiere investigación; en la presente guía se pueden identificar estas áreas:

SI ( ) NO ( ) sugerencias \_\_\_\_\_

38. La presente GPC responde a un problema real de la práctica clínica cotidiana en el IMSS?

SI ( ) NO ( ) explicar \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## OBSERVACIONES

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Definición de términos y abreviaturas

5- FU .....	5- Fluorouracilo
AGREE .....	Appraisal of guidelines research and evaluation
ATB .....	Antibiótico
COX .....	Ciclooxigenasa
CBC .....	Carcinoma Basocelular
CEC .....	Carcinoma Espinocelular
CPNM .....	Cáncer de piel no melanoma
ECA .....	Ensayo clínico aleatorizado
FCEB .....	Factor de crecimiento endotelial vascular
FI3Q .....	Fosfatidilinositol 3-quinasa
GPC .....	Guía de práctica clínica
HLA .....	Antígeno leucocitario humano
LED .....	Lupus eritematoso discoide
MM.....	Melanoma maligno
NQI.....	Neoplasia queratinocíta intraepitelial
OR .....	Odds Ratio
QA .....	Queratosis actínica
Ref .....	Referencia
TCA .....	Acido tricloroacético
TLR .....	Receptores Toll
TFD .....	Terapia fotodinámica
UV .....	Ultravioleta
UVA .....	Radiación ultravioleta A
UVB .....	Radiación ultravioleta B
VPH .....	Virus del papiloma humano

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Actinic keratosis. In: Habif T, editors. Clinical dermatology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby-Yearbook, Inc.; 2004. p. 736-743.
- 2) Alexiades-Armenakas MR, Geronemus RG. Laser-mediated photodynamic therapy of actinic keratoses. Arch Dermatol 2003;139:1313-1320.
- 3) Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. Br J Dermatol 2007;157(1):133-141.
- 4) Anwar J, Wrona DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. Clin Dermatol 2004; 22:189-196.
- 5) Ashton KJ, Weinstein SR, Maguire DJ, Griffiths LR. Chromosomal aberrations in squamous cell carcinoma and solar keratoses revealed by comparative genomic hybridization. Arch Dermatol 2003;139: 876-882.
- 6) Askew D, Mickan S, Soyer P, *ét al.* Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis – a systematic review of randomized controlled trials. Int J Dermatol 2009;48, 453–463.
- 7) Baust JG, Gage AA, Clarke D, *ét al.* Cryosurgery - a putative approach to molecular-based optimization. Cryobiology 2004;48: 190-204.
- 8) Berker DD, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. Br J Dermatol 2007 156, 222–230
- 9) Bianchini F, Massi D, Marconi C, Franchi A, Baroni G, Santucci M *ét al.* Expression of cyclo-oxygenase-2 in macrophages associated with cutaneous melanoma at different stages of progression. Prostaglandins Other Lipid Mediat 2007; 83: 320-328.
- 10) Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: Evidence and clinical implications. Cancer Res 2003; 63:1727-1730.

- 11) Braathen L, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, *et al.* Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: an international consensus. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56:125-143.
- 12) Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor protection. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996;1: 136-142.
- 13) Cinti G, De Simone A, Korbélik M. Photodynamic therapy and the immune system in experimental oncology. *Photochem Photobiol Sci* 2002; 1: 79-80.
- 14) Carpenter PM, Linden KG, McLaren CE. Nuclear Morphometry and molecular biomarkers of actinic keratosis, sun-damaged and nonexposed skin cancer. *Epidemiol Biomark Prev.* 2004; 13(12):1996-2002.
- 15) Chiarello SE. Cryopeeling (extensive cryosurgery) for treatment of actinic keratoses: an update and comparison. *Dermatol Surg* 2000; 8: 728-732.
- 16) Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 25-28.
- 17) Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003;348:1681-1691.
- 18) Feldman SR, Fleischer AB Jr, Williford PM, Jorizzo JL. Destructive procedures are the standard of care for treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:43.
- 19) Ferrándiz C. Update on actinic keratosis in clinical trial experience with imiquimod. *Br J Dermatol* 2007;157(Suppl. 2):32-33.
- 20) Frost CA, Green AC, Williams GM. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol* 1998; 139:1033-1039.
- 21) Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol.* Oct 1994;131(4):455- 464

- 22) Gately S, Kerbel R. Therapeutic potential of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in the management of tumor angiogenesis. *Prog Exp Tumor Res* 2003; 37: 179-192.
- 23) Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000;42(1 Pt 2):23-24.
- 24) Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer* 1990;46: 3356-61.
- 25) Gupta AK, Inniss K, Wainwright R, Chow M, Cooper E. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004415. DOI: 10.1002/14651858.CD004415.
- 26) Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2006;126(6):1251-1255.
- 27) Helfand M, Gorman A K, Mahon S, Chan B K, Swanson N. Actinic keratoses: final report. Oregon Health and Science University, Evidence-Based Practice Center, 2001:71.
- 28) Hiesse C, Kriaa F, Rieu P, Larue J, Benoit G, Bellamy J *ét al.* Incidence and type of malignancies occurring after renal transplantation in conventionally and cyclosporine-treated recipients: analysis of a 20-year period in 1600 patients. *Transplant Proc* 1995;27:972-974.
- 29) Higashi Y, Kanekura T, Kanzaki. Enhanced expression of cyclooxygenase (COX)-2 in human skin epidermal cancer cells: evidence for growth suppression by inhibiting COX-2 expression. *T. Int J Cancer* 2000;86:667-671.
- 30) Instrumento Agree: Disponible en ([www.agreecollaboration.org](http://www.agreecollaboration.org)) Consultada en marzo del 2010.
- 31) Jalili A, Pinc A, Pieczkowski F, Karlhofer FM, Stingl G, Wagner SN. Combination of an EGFR blocker and a COX-2 inhibitor for the treatment of advanced cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6:1066-1069.
- 32) Jiang Y, Rabbi M, Kim M, Ke C, Lee W, Clark RL *ét al.* UVA generates pyrimidine dimers in DNA directly. *Biophys J* 2009;96:1151-1158.

- 33) Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, Moore JK, *ét al.* Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2):265-268.
- 34) Kalisiak MS . Photodynamic therapy for actinic keratoses. *Dermatol Clin* 2007; 25(1): 15-23.
- 35) Kemény L, Nagy N. New perspective in immunotherapy: local imiquimod treatment. *Orv Hetil.* 2010 May 9;151(19):774-783.
- 36) Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrico M, Mann M, *ét al.* Randomised study of topical 5% imiquimod vs topical 5-fluorouracil vs cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007;157(Suppl. 2):34-40.
- 37) Lober BA, Lober CW. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *South Med J* 2000; 93(7): 650-655.
- 38) London NJ, Farmery SM, Will EJ, Davison AM, Lodge JP. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet.* 1995; 346(8972):403–406.
- 39) Mastrolonardo M. Topical diclofenac 3% gel plus cryotherapy for treatment of multiple and recurrent actinic keratoses. *Clin Exp Dermatol.* 2009 Jan;34(1):33-35.
- 40) Matthew E. Falagas, Anna G. Angelousi, Peppas G. Imiquimod for the treatment of actinic keratosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(3):537-538.
- 41) Mc Nutt NS, Saenz-Santa María C, Volkenadt M. Abnormalities of p53 protein expression in cutaneous disorders. *Arch Dermatol* 1994; 130: 225 - 232.
- 42) McBride P, Neale R, Pandeya N, Green A. Sun-related factors, betapapillomavirus, and actinic keratoses: a prospective study. *Arch Dermatol.* Jul 2007;143(7):862-868.



- 43)Naldi L, Chatenoud L, Piccitto R, Colombo P, Placchesi EB, La Vecchia C. Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population: results from the prevalence of actinic keratoses Italian study, 2003-2004. Arch Dermatol 2006;142: 722-726.
- 44)Parrish JA. Immunosuppression, skin cancer, and ultraviolet A radiation. N Engl J Med. Dec 22 2005;353(25):2712-2713
- 45)Peris K, Micantonio T, Piccolo D. Dermoscopic features of actinic keratosis. JDDG; 2007; 5:970–976.
- 46)Pfister H, Fuchs PG, Majewski S, Jablonska S, Pniewska I, Malejczyk M. High prevalence of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in actinic keratoses of the immunocompetent population. Arch Dermatol Res 2003; 295(7):273-279.
- 47)Piaserico S, Belloni Fortina A, Rigotti P, Rossi B, Baldan N, Alaibac M *ét al.* Topical photodynamic therapy of actinic keratosis in renal transplant recipients. Transplant Proc 2007;39:1847-1850.
- 48)Quaedvlieg, PJ, Tirsi, E, Thissen, MR, Krekels, GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones?. Eur J Dermatol 2006; 16:335-339.
- 49)Rossi R, Calzavara-Pinton PG, Giannetti A, et al. Italian guidelines and therapeutic algorithm for actinic keratoses. G Ital Dermatol Venereol 2009; 144 (6): 713-723.
- 50)Salasche, SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 2000; 42:44.
- 51)Samuel M, Brooke RC, Hollis S, Griffiths CE. Interventions for photodamaged skin. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jan 25;(1):CD001782.
- 52)Stockfleth H, Kerl E , et al. Guidelines for the management of actinic keratoses. Eur J Dermatol 2006; 16 (6): 599-606

- 53) Stockfleth H, Ferrandiz C, Grob J. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008; 18 (6): 651-659
- 54) Ulrich C, Christophers E, Sterry W, Meyer T, Stockfleth E. Skin diseases in organ transplant patients. *Hautarzt* 2002;53: 524-533.
- 55) Ulrich M, Stockfleth E. Field treatment of actinic keratoses - focus on COX-2-inhibitors. *Actas Dermosifiliogr.* 2009; 100: :55-58.
- 56) Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, Guido B, *ét al.* Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients. *Br J Dermatol* 2007; 157:25-31
- 57) Wolf JE, Taylor JR, Tschien E. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *International Journal of Dermatology* 2001; 40: 709-713.
- 58) Zeichner JA, Stern DW, Uliasz A, Itenberg S, Lebwohl M. Placebo-controlled, double-blind, randomized pilot study of imiquimod 5% cream applied once a week for 6 months for the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(1):59-62.
- 59) Zhan H, Zheng H. The role of topical cyclo-oxygenase-2 inhibitors in skin cancer: treatment and prevention. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8:195- 200.