

**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**

**EFFECTO TERAPÉUTICO DE SOLUCIÓN DE JESSNER MAS ÁCIDO  
TRICLOROACÉTICO 35% VS 5-FLUOROURACILO 5% EN  
QUERATOSIS ACTÍNICAS FACIALES MÚLTIPLES**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**TRANSVERSAL COMPARATIVO**

**PRESENTADO POR: DRA. LETICIA PAULINA ALFARO OROZCO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA**

**DIRECTOR: DR. FERMÍN JURADO SANTA CRUZ**

**ASESORES DE TESIS: DR. DANIEL ÁLCALA PÉREZ**

**DRA. SONIA TORRES**

**DRA. GISELA NAVARRETE FRANCO**

**DRA. MARIA LUISA PERALTA PEDRERO**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**Efecto Terapéutico de Solución de Jessner más ácido Tricloroacético  
35% vs 5-fluorouracilo 5% en Queratosis Actínicas Faciales Múltiples**

**Dra. Leticia Paulina Alfaro Orozco**

**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**

**Efecto Terapéutico de Solución de Jessner más ácido Tricloroacético  
35% vs 5-fluorouracilo 5% en Queratosis Actínicas Faciales Múltiples**

**Dra. Leticia Paulina Alfaro Orozco**

**Vo. Bo.**

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

## **AGRADECIMIENTOS**

### ***A Dios***

**Que prometió siempre estar ahí**

### ***A mi familia***

**Que a pesar de la distancia siempre me apoya**

### ***A Miguel Ángel***

**Por su paciencia**

### ***A mis asesores***

**Por su tiempo y dedicación**

## **EFEECTO TERAPÉUTICO DE SOLUCIÓN JESSNER MÁS ÁCIDO TRICLOROACÉTICO 35% VS 5 FLUOROURACILO 5% EN QUERATOSIS ACTÍNICAS FACIALES MÚLTIPLES.**

Las queratosis actínicas son consideradas como lesiones premalignas. La prevalencia en la población general se encuentra entre el 11% y 25% hasta un 60% en individuos caucásicos mayores de 40 años de edad. El factor de riesgo más importante para el desarrollo de las queratosis actínicas es la exposición a radiación ultravioleta. El riesgo de desarrollar un carcinoma espinocelular en el transcurso de la vida en un paciente con queratosis actínicas es aproximadamente de 10% (6-16%) en sujetos inmunocompetentes.

El objetivo principal del estudio fue determinar que el peeling Jessner mas ácido tricloroacético a 35% de aplicación única no es inferior al 5-FU 5% aplicado 1 vez al día por 6 semanas para la resolución de 100% de las lesiones en al menos 49% de los pacientes con QAs múltiples faciales de 40 a 100 años de edad.

En el presente estudio se incluyeron 20 pacientes. Cuatro pacientes abandonaron el protocolo; 3 por causa desconocida y 1 por enfermedad sistémica. Por lo tanto, se estudiaron 16 pacientes en total.

A cada paciente le fue aplicado 5-fluorouracilo 5% en la mitad derecha de la cara durante 6 semanas, en la mitad izquierda de cara se aplicó un peeling medio de Jessner mas ATA 35% dosis única de tal forma que el paciente fuese su propio control.

### **Conclusiones**

Se observó que el 5-fluorouracilo tuvo mayor efectividad en cuanto a la resolución de las QAs comparado con el peeling Jessner más ATA 35%. Hubo una mayor frecuencia y severidad de efectos secundarios comparados con el peeling Jessner mas ATA 35%.

## **ÍNDICE**

### **Marco Teórico**

<b>Antecedentes históricos.</b> ....	<b>5</b>
<b>Definición</b> .....	<b>5</b>
<b>Epidemiología</b> .....	<b>6</b>
<b>Fisiopatología</b> .....	<b>7</b>
<b>Área de cancerización</b> .....	<b>9</b>

### **Factores de riesgo**

<b>Exposición a radiación ultravioleta</b> .....	<b>11</b>
<b>Edad</b> .....	<b>12</b>
<b>Género</b> .....	<b>12</b>
<b>Latitud</b> .....	<b>12</b>
<b>Factores genéticos</b> .....	<b>13</b>
<b>Otros factores</b> .....	<b>13</b>

<b>Evolución</b> .....	<b>13</b>
------------------------	-----------

<b>Diagnóstico</b> .....	<b>14</b>
--------------------------	-----------

<b>Cuadro clínico</b> .....	<b>14</b>
-----------------------------	-----------

<b>Dermatoscopia</b> .....	<b>17</b>
----------------------------	-----------

<b>Histopatología</b> .....	<b>19</b>
-----------------------------	-----------

<b>Tratamiento</b> .....	<b>22</b>
--------------------------	-----------

<b>5-Fluorouracilo</b> .....	<b>22</b>
------------------------------	-----------

<b>Imiquimod</b> .....	<b>37</b>
------------------------	-----------

<b>Diclofenaco sódico 3%</b> .....	<b>39</b>
------------------------------------	-----------

<b>Terapia fotodinámica</b> .....	<b>41</b>
-----------------------------------	-----------

<b>Crioterapia .....</b>	<b>45</b>
<b>Laser.....</b>	<b>46</b>
<b>Peeling químico y dermoabrasión .....</b>	<b>47</b>
<b>Dermoabrasión .....</b>	<b>59</b>
<b>Cirugía y electrocoagulación .....</b>	<b>59</b>
<b>Retinoides sistémicos .....</b>	<b>60</b>
<b>Masoprocol .....</b>	<b>61</b>
<b>Ácido salicílico .....</b>	<b>62</b>
<b>IFN alfa 2b .....</b>	<b>62</b>
<b>Terapia de mantenimiento .....</b>	<b>62</b>
<b>Retinoide tópico .....</b>	<b>62</b>
<b>Protector solar .....</b>	<b>64</b>
<b>Protocolo de estudio</b>	
<b>Planteamiento del problema .....</b>	<b>66</b>
<b>Pregunta de investigación .....</b>	<b>67</b>
<b>Justificación .....</b>	<b>67</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>69</b>
<b>Objetivo general .....</b>	<b>69</b>
<b>Objetivo particular .....</b>	<b>69</b>
<b>Material y métodos .....</b>	<b>70</b>
<b>Población de estudio .....</b>	<b>70</b>
<b>Criterios de inclusión .....</b>	<b>70</b>
<b>Criterios de exclusión.....</b>	<b>70</b>
<b>Criterios de eliminación .....</b>	<b>72</b>
<b>Tamaño de la muestra .....</b>	<b>72</b>

<b>Tipo de muestreo .....</b>	<b>72</b>
<b>Tipo de estudio.....</b>	<b>73</b>
<b>Variables .....</b>	<b>74</b>
<b>Recursos... ..</b>	<b>78</b>
<b>Descripción general del estudio .....</b>	<b>79</b>
<b>Consideraciones éticas .....</b>	<b>81</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>87</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>105</b>
<b>Iconografía .....</b>	<b>109</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>116</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>126</b>

# **MARCO TEÓRICO**

## **Antecedentes históricos**

Hacia 1894, los médicos habían descrito a las queratosis actínicas (QAs) como un efecto asociado a la exposición solar crónica. Posteriormente se observó que la exposición solar inducía cambios cutáneos en marineros, pescadores, granjeros, así como personas dedicadas a labores al aire libre que recibieran gran cantidad de radiación ultravioleta (RUV) de manera crónica.

En 1894, Unna hace una descripción de las queratosis actínicas en su libro "Carcinom der Seemannshaut". En 1898, Dubreuilh describe los cambios cutáneos observados en las queratosis actínicas como hiperemia, hiperpigmentación, telangiectasias y atrofia. Las características histológicas fueron descritas en 1926. Hookey en su revisión acerca de las queratosis actínicas en 1931, elucida la progresión de estas a carcinoma espinocelular (CE) en la mayoría de los casos, y en menor frecuencia a carcinoma basocelular (CBC).<sup>1</sup>

## **Definición**

Las queratosis actínicas, también llamadas queratosis solares, son consideradas actualmente por algunos expertos un carcinoma in situ intraepidérmico de acuerdo a la gradación KIN (Neoplasia Intraepidérmica de Queratinocitos), aludiendo esta a un KIN 1 como resultado de una proliferación y diferenciación anómala de queratinocitos epidérmicos con riesgo de progresión a carcinoma epidermoide infiltrante o carcinoma basocelular;<sup>2</sup> Sin embargo, existen autores que estiman a la queratosis actínica como una lesión premaligna con atipia celular y gran potencial maligno.<sup>(3)</sup> Las queratosis actínicas son la dermatosis

precancerosa más común en zonas fotoexpuestas. La propensión a manifestar queratosis actínicas está determinada genéticamente y los individuos más susceptibles son adultos y ancianos con fototipo I y II de Fitzpatrick.<sup>4,5</sup>

## **Epidemiología**

La prevalencia en la población general se encuentra entre el 11% y 25% hasta un 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.<sup>6,7,8,9</sup>

En Estados Unidos la QA es responsable de más de 2 millones de visitas al dermatólogo cada año, representando la tercera causa más frecuente de consulta dermatológica.<sup>7</sup>

Su frecuencia en la consulta dermatológica en México es de 0.54% a 6.2%.

Existe un estudio de Vargas Alvarado *ét. al* realizado en el Hospital Universitario de Monterrey publicado en la revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social 2009, donde se reporta una frecuencia del 5.08% de queratosis actínicas en la población geriátrica.<sup>1</sup>

La QA es más común en hombres que en mujeres, 3-6% de los pacientes del sexo masculino entre los 40-49 años. Existe un aumento en la prevalencia con la edad entre los 60 y 80 años en hombres, pero no en mujeres, esto se explica por las diferencias basadas en el sexo en las exposiciones ocupacionales y de ocio a la luz solar. 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. La tasa de nuevas QAs se estima en 149 por 1000 personas.<sup>9, 11, 12</sup>

### **Fisiopatología**

En su desarrollo, el carcinoma epidermoide (CE) presenta alteraciones clínico-patológicas que son manifestadas en su inicio por alteraciones tumorales intraepidérmicas (la queratosis actínica) y posteriormente progresa a formas invasivas con células indiferenciadas.

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 (por ejemplo apoptosis). Aproximadamente 10% de los pacientes inmunocompetentes con QAs y 40% de los inmunodeprimidos pueden desarrollar un carcinoma escamocelular (CEC) invasivo.<sup>13</sup>

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de las queratosis actínicas es la exposición a radiación ultravioleta. Ambas, UVB (290-320 nm) y UVA (320-400 nm) producen daño fotóxico en el queratinocito. La radiación UVA induce indirectamente estrés fotooxidativo favoreciendo mutaciones del DNA celular; el espectro de la radiación UVB induce directamente la formación de dímeros de timidina en el DNA y RNA dando como resultado mutación de los genes que codifican para telomerasa y P53. Se ha propuesto que la telomerasa es la clave para la inmortalidad celular. Un incremento en la actividad de la telomerasa retrasa la muerte celular programada y en consecuencia algunas células llegan a ser inmortales y permanecen dividiéndose infinitamente.<sup>14, 15</sup>

Se ha demostrado una asociación entre el virus del papiloma humano como co-carcinógeno en la patogenia de QA. El grupo de virus del papiloma humano asociado con los tumores de la piel ha sido clasificado como beta papilomavirus y en 1978 se asocia con epidermodisplasia verruciforme.<sup>16</sup>

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 el 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 inhibe la apoptosis con la interacción de E6.<sup>17, 18</sup>

En ausencia de mecanismos de reparación eficaces, ya que el gen tumor supresor P53 se encuentra mutado, las modificaciones al DNA representan la fase inicial de las alteraciones en el queratinocito lo que lleva a la formación de queratosis actínicas. Además, las aberraciones cromosómicas descritas en las QA, también han sido observadas en el CE invasor así como hiper cromasia y pleomorfismo nuclear, mitosis atípicas e irregularidades en la estructura epitelial.<sup>19</sup>

Según Carpenter *ét. al.* 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.<sup>20</sup>

La Ciclooxygenasa-2 (COX-2) juega un papel importante en la patogénesis de los tumores epiteliales por medio de varios mecanismos. COX-2 cataliza la síntesis de prostaglandina E2, lo que permite la activación de la proteína mitógeno-activada quinasa, así como la de fosfatidinositol-3 cinasa (PI3K) y la inducción de la proteína antiapoptótica Bcl-2 y Mcl-1 y el inhibidor caspasa-8 cFLIP.

Adicionalmente, se ha reportado regulación negativa de las vías mitocondriales tanto intrínseca como extrínseca. 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, la cual proporciona a las células resistencia a la apoptosis y por lo tanto un incremento en la proliferación de las mismas.<sup>9, 13, 21, 22, 23, 24</sup>

### **Área 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 uterino, 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, por ejemplo, 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 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 cánceres, definidos como “segundos tumores primarios” o “recurrencia local” de acuerdo a la localización y periodo de tiempo transcurrido.

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 desarrolló y en la cual las alteraciones genéticas y el reemplazo gradual inicial de células normales pueden actualmente estar activos.

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.<sup>9</sup>

## **Factores de riesgo**

### **a) Exposición a radiación ultravioleta**

Las queratosis actínicas se observan típicamente en áreas con exposición solar crónica, particularmente la cara, brazos, dorso de manos, piel cabelluda y tórax superior.

Interesantemente, la distribución por sexo, refleja los diferentes estilos de vida. En los hombres, 28% de las queratosis actínicas se localizan en las manos, cara o cuello y 67% en extremidades superiores, mientras que en mujeres la distribución es 34% y 63% respectivamente.

El uso de camas de bronceado también se considera una fuente importante de radiación ultravioleta.<sup>1</sup>

## **b) Edad**

La prevalencia de las queratosis actínicas incrementa con la edad; reportándose una prevalencia menor al 10% en la tercera década de la vida e incrementándose hasta más del 80% en personas de 60 a 69 años. Sin embargo, en aquellas dermatosis donde se rompe el mecanismo protector contra las RUV como el Xeroderma Pigmentoso o el Albinismo Oculocutáneo, las queratosis actínicas se pueden presentar desde la infancia.<sup>25, 26</sup>

## **c) Género**

Los hombres desarrollan con más frecuencia queratosis actínicas que las mujeres, quizá porque los primeros realizan mayor número de actividades al aire libre. Un estudio Australiano mostró que 52.4% de los hombres y 36% de las mujeres mayores de 40 años tenían al menos una queratosis actínica.<sup>8</sup>

Una diferencia dramática se observa en la población joven donde se observa que 11% de las mujeres y 20% de los hombres en 30 y 39 años tienen una queratosis actínica comparado con 64% de las mujeres y 77% de los hombres de 60 a 69 años de edad.<sup>25, 26</sup>

## **d) Latitud**

Aunque existe una fuerte correlación entre la latitud y la prevalencia del cáncer de piel no melanoma, los estudios son consistentes entre la relación inversa que existe entre la latitud y la prevalencia de las queratosis actínicas. Un estudio comparó personas nacidas en Australia con inmigrantes ingleses y se encontró una mayor prevalencia de queratosis actínicas en los nativos australianos.<sup>27</sup>

### **e) Factores genéticos**

Los factores genéticos como pecas en la infancia, ojos azules y cabello pelirrojo proporcionan una sensibilidad especial a la luz del sol que juega un papel importante en desarrollo de QA.<sup>28</sup>

La combinación de una exposición solar crónica y las características genéticas mencionadas incrementan el riesgo individual a padecer QAs. El Albinismo Oculocutáneo y Xeroderma Pigmentoso también se asocian al desarrollo temprano de QAs.<sup>1</sup>

### **f) Otros factores**

Trabajo al aire libre, terapia inmunosupresora, PUVA terapia, rayos X o radioisótopos, tratamientos con hidroxiurea, exposición al arsénico, cualquier tipo de cáncer y enfermedad inflamatoria.

Se ha documentado una frecuencia 42% a 48% de VPH en los receptores de trasplantes.<sup>14,5</sup>

## **Evolución**

La queratosis actínica sin tratamiento tiene la posibilidad de evolucionar a 3 vertientes: a) remisión espontánea (ocurre en raras ocasiones), b) permanecer estable y c) progresar a carcinoma de células escamosas invasor con potencial para metastatizar y causar la muerte.<sup>14</sup>

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.<sup>29</sup>

El riesgo es mayor entre pacientes inmunosuprimidos: aproximadamente un 40% de ellos desarrollan un CEC invasivo en el transcurso de su vida mientras la incidencia es aproximadamente de 10% (6-16%) en sujetos inmunocompetentes.

30, 31

Se estima que de 13% a 60% de los carcinomas de células escamosas invasivos se originan de una queratosis actínica.<sup>14, 32, 33</sup>

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.<sup>34</sup>

En un estudio realizado por Marks *ét al.*, 25.9% de las queratosis actínicas tienen regresión espontánea en 1 año. Harvey *ét al.* Encontró que 21% de 239 pacientes quienes tuvieron un seguimiento promedio de 1.43 años presentaron regresión.

Frost *ét al.* Observó que 74% de las queratosis actínicas presentaron regresión espontánea en un período de 1 año.<sup>35</sup>

## **Diagnóstico**

### **a) Cuadro clínico**

Generalmente, el diagnóstico de QAs se realiza clínicamente. Sin embargo, como el diagnóstico diferencial es extenso, puede ocurrir un error diagnóstico, motivo por el cual la biopsia se considera es estándar de oro diagnóstico.

Diversos estudios muestran que el diagnóstico clínico tiene un valor predictivo positivo entre 81% y 94% comparado con el diagnóstico histológico.

Un estudio comparó el diagnóstico clínico de una queratosis actínica clásica por un dermatólogo con el diagnóstico histológico mostrando un valor predictivo positivo para el diagnóstico clínico de 74%.<sup>36</sup>

Las queratosis actínicas se manifiestan como máculas o pápulas eritematosas, que progresivamente se recubren de una escama adherente que al desprenderse, deja una erosión superficial. Son más palpables que visibles y generalmente son asintomáticas o discretamente pruriginosas; en ocasiones el paciente puede referir sensación de quemadura o hipersensibilidad y su tamaño varía de milímetros a centímetros. A menudo son múltiples y se acompañan de otros signos de daño solar, como lentigos, elastosis y telangiectasias, en zonas fotoexpuestas de adultos, sobre todo en la cara (nariz, frente, pabellones auriculares), dorso de manos y cuero cabelludo de hombres calvos. Además de la forma típica eritematosa, se describen otras menos frecuentes, como la queratosis actínica hipertrófica, que se presenta como una pápula o placa engrosada con una superficie queratósica que, en ocasiones, es el componente predominante y que puede adoptar una morfología característica excrecente y constituir un cuerno cutáneo; esta variedad puede ser resistente a la crioterapia. Otra forma es la queratosis actínica liquenoide que se confunde habitualmente con el carcinoma basocelular por su color rosado y aspecto perlado, y se localiza, sobre todo, en tronco y extremidades superiores. La variedad atrófica puede confundirse con una cicatriz. Por último, la queratosis actínica pigmentada consiste en pápulas o placas muy pigmentadas que pueden confundirse con un lentigo solar, melanoma o

queratosis seborreica; sin embargo, esta última es de color más claro y escamosa.<sup>4</sup>

Existe una variedad especial llamada queratosis actínica pigmentada diseminada (QAPD) que tiene el aspecto de de lentigo maligno con tacto de queratosis actínica. Sus características distintivas son el tamaño (>1.5 cm), pigmentación marrón a negro, policroma y superficie verrugosa. Es importante conocer sus características ya que se puede confundir con un lentigo maligno; sin embargo, es fácil distinguirla de este último, puesto que el lentigo maligno es totalmente plano sin datos de cambio verrugoso.

El incremento en el eritema, ulceración, aumento del diámetro y dolor son datos clínicos que sugieren la posible progresión a un carcinoma escamoso.<sup>4</sup>

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 visible, y el Grado 3 es una lesión gruesa, hiperqueratósica.<sup>37</sup>

Una variedad de dermatosis presentan clínicamente apariencia similar a las queratosis actínicas. Entre estas se encuentran:

- a) Neoplasias: queratosis seborreica, carcinoma de células escamosas.
- b) Miscelaneas: cuerno cutáneo y verrugas virales
- c) Inflamatorias: lupus eritematoso discoide, dermatitis seborreica y dermatitis por contacto.

El carcinoma de células escamosas puede ser nodular y ulcerado, mientras que la queratosis actínica por regla general no presenta erosión ni ulceración. La queratosis actínica típicamente responde a crioterapia, sin embargo el carcinoma de células escamosas que ha penetrado en la dermis no responde a la crioterapia convencional.

La respuesta a esteroides tópicos puede utilizarse para diferenciar una queratosis actínica de las dermatosis inflamatorias. Es importante considerar que tanto las dermatosis inflamatorias como las queratosis actínicas pueden aparecer y desaparecer, mientras que el carcinoma de células escamosas y basocelular no suelen involucionar.

La queratosis seborreica tiene en su superficie escamas de aspecto oleoso y son de color café. La enfermedad de Bowen tiene mayor tamaño y posee un borde en ángulo agudo.<sup>3, 35, 38</sup>

## **b) Dermatoscopía**

Dermatoscopicamente las QAs se caracterizan por la presencia de pseudored, aunque la pseudored puede ser observada tanto en lesiones malignas y benignas, y sólo las características de las mallas y orificios ayudan a orientar el diagnóstico.<sup>39</sup>

Dermatoscopicamente las QA se pueden clasificar en lesiones pigmentadas y no pigmentadas. Las lesiones no pigmentadas se caracterizan por un patrón de fresa o frutilla sobre un fondo eritematoso o pseudorojo, se observan los orificios foliculares rodeado por un halo de color blanquecino o blanco amarillento

(pseudored rojiza y borrosa), así como un patrón vascular con vasos finos y ondulados que rodean los folículos pilosos, vasos puntiformes espiralados y escamas superficiales de color amarillo. La pseudored rojiza se debe diferenciar de la rosácea telangiectásica en la que el plexo vascular es ligeramente borroso y los vasos se encuentran entremezclados. En QAs localizadas a cara y lesiones hiperqueratósicas, los tapones queratósicos son amarillentos y tienen apariencia de tiro al blanco.

El patrón que se observa en QA debe diferenciarse del detectado en el carcinoma epidermoide que se caracteriza por vasos lineales irregulares, glomerulares y algunos en horquilla, con frecuencia rodeada de un halo blanquecino. El carcinoma basocelular (CBC) no pigmentado se caracteriza por vasos telangiectásicos, arborescentes y debe considerarse como diagnóstico diferencial de QA no pigmentada. En QAs hiperqueratósicas es difícil establecer el diagnóstico dermatoscópicamente ya que no presenta un patrón característico.

La QA pigmentada puede tener características similares a léntigo solar, queratosis seborreica, queratosis liquenoide y lentigo maligno. Todas las lesiones anteriores se caracterizan por pseudored marrón irregular y glóbulos alrededor de los orificios foliculares, que corresponden a macrófagos cargados de melanina en la dermis superior, la confluencia de glóbulos da lugar a un patrón anular-granular o estructuras romboidales pero más regular. Característicamente la QA pigmentada no tiene la pigmentación asimétrica de los orificios foliculares.<sup>39</sup>

### **c) Histopatología**

Existen estudios que avalan el diagnóstico histológico de las QAs. Marks *ét. al* realizó un estudio para determinar la certeza del diagnóstico clínico de las queratosis actínicas. Biopsió 36 lesiones, de las cuales 34(94%) fueron confirmadas. Un estudio similar lo realizó Frost *ét. al*. De 22 queratosis actínicas seleccionadas al azar, 20 fueron confirmadas por estudio histológico.<sup>35</sup>

Stockfleth *ét. al*. en su estudio de imiquimod para el tratamiento de queratosis actínicas múltiples, seleccionó 3 de 10 lesiones en cada paciente y tomó biopsia de una de las lesiones blanco para confirmar el diagnóstico. No se especifica en su estudio como se seleccionó la lesión a biopsiar, sin embargo, se considera que la lesión más característica fue la elegida. 18% de las lesiones biopsiadas fueron mal diagnosticadas clínicamente.

En un tercer estudio llevado a cabo como parte de un ensayo aleatorizado de protección solar en Maryborough, Australia, 48 lesiones diagnosticadas de QA clínicamente seleccionadas al azar 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 lesiones no relacionadas con QA.<sup>40</sup>

Desde el punto de vista histológico la queratosis actínica se caracteriza por la presencia de queratinocitos atípicos a las capas más profundas de la epidermis. Estos queratinocitos atípicos con frecuencia han perdido su polaridad normal.

En la capa córnea podemos observar paraqueratosis focal, este patrón la paraqueratosis se localiza por encima de los queratinocitos anormales. La capa granulosa se encuentra disminuida o ausente y el estrato espinoso puede mostrar atrofia o acantosis. La dermis subyacente a la queratosis actínica puede mostrar elastosis solar y una reacción inflamatoria de tipo linfocitario o plasmocitario.<sup>2,9</sup>

Se distinguen varios subtipos histológicos de queratosis actínicas, como el hipertrófico, atrófico, acantolítico, bowenoide, liquenoide y pigmentada. En la queratosis actínica hipertrófica se da un engrosamiento importante de la capa córnea. La variante acantolítica se caracteriza por la falta de cohesión entre los queratinocitos por la pérdida de puentes intercelulares. Estos queratinocitos acantolíticos o disqueratósicos flotan en el seno de unos espacios pseudoglandulares o hendiduras. La forma bowenoide de las queratosis actínicas tiene un alto grado de atipia y se distingue de la enfermedad de Bowen verdadera por la falta de afección del epitelio anexial. En la queratosis actínica liquenoide se reconoce un denso infiltrado de linfocitos en banda en la dermis papilar con ocasionales queratinocitos apoptóticos y degeneración vacuolar de la basal.

La variante pigmentada de la queratosis actínica, se caracteriza por abundante melanina en la epidermis, que está presente tanto en melanocitos como en queratinocitos. Son frecuentes en esta variante los melanófagos dérmicos.

La queratosis actínica en pacientes inmunodeprimidos presenta alguna característica especial, como la atipia queratinocítica intensa, paraqueratosis confluyente y cambios verruciformes.<sup>2, 38</sup>

Histologicamente se debe realizar diagnóstico diferencial de Enfermedad de Bowen con queratosis actínica.

La Enfermedad de Bowen, se caracteriza por la presencia de hiperqueratosis paraqueratósica, células disqueratósicas, mitosis atípicas, y pleomorfismo y a diferencia de la queratosis actínica, esta se extiende hasta los anexos. Practicamente la queratosis actínica bowenoides es indistinguible de la enfermedad de Bowen.

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.<sup>9</sup>

Existen otros métodos diagnósticos como la microscopia confocal y el laser de barrido, sin embargo faltan estudios para determinar la sensibilidad y especificidad de los mismos.<sup>41</sup>

Horn *ét. al* realizaron un estudio en Austria publicado en *Dermatol Surg* 2008 donde incluyeron a 30 pacientes, 17 hombres y 13 mujeres. Se analizaron 30 queratosis actínicas con microscopio confocal. Se excluyeron las queratosis actínicas hipertróficas.

Se concluyó por 2 dermatoncólogos que la microscopía confocal tiene una sensibilidad de 93.4% y especificidad de 88.34%. Se hizo una correcta clasificación en el 86.67% de las queratosis actínicas y 85% de la piel normal.<sup>35, 41,42</sup>

#### **d) Tratamiento**

El hecho de no poder determinar cuál será la evolución de una queratosis actínica y la probabilidad (0.25-20% por año) de que esta se transforme en carcinoma espinocelular hacen indispensable su tratamiento.

Hay muchos tratamientos efectivos disponibles y la elección de uno u otro depende de las características individuales del paciente, así como del tamaño, número y localización de las lesiones. Entre los tratamientos más empleadas se encuentran la crioterapia, el curetaje y electrocoagulación y el 5-fluoracilo tópico. Otros tratamientos menos comunes incluyen la dermabrasión, el “peeling químico”, el “criopeeling”, la terapia con láser y la terapia fotodinámica. Recientemente se están observando buenos resultados con inmunomoduladores tipo imiquimod, con retinoides tópicos y con ácido salicílico. El tratamiento quirúrgico de las queratosis actínicas, aunque curativo, rara vez se realiza dada la amplia excisión precisada.<sup>43</sup>

#### **5-Fluorouracilo**

El 5-fluoracilo (5-FU) ha sido considerado durante años el tratamiento tópico de elección de las queratosis actínicas desde que fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 1970. Actúa bloqueando la síntesis del ADN por inhibición de la enzima timidilato sintetasa.

5-FU permite tratar superficies muy extensas para pacientes con múltiples QAs y también actúa en lesiones subclínicas alcanzando una tasa de curación clínica completa promedio del 82%. No se han encontrado diferencias de eficacia entre el fluoracilo al 1 % o al 5%.

El tratamiento es largo (alrededor de 4 semanas) y las reacciones en el sitio de aplicación van desde enrojecimiento, ardor, piel ecematososa, ulceración y costras; situación que puede favorecer el incumplimiento terapéutico. De acuerdo a los estudios realizados se reporta que el abandono del tratamiento va de 1.9% con 5-FU 0.5% hasta 5.9% con 5-FU al 5%.<sup>44</sup>

Se han publicado varios casos de dermatitis de contacto severa, heridas, infecciones, prurito, dolor, ulceración con cicatrización y un caso de colitis 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). Otras desventajas de la terapia son el periodo de tratamiento relativamente largo y la eficacia parcial en las queratosis actínicas profundas o hiperqueratósicas.<sup>45</sup>

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).<sup>44</sup>

En cuanto a resultados cosméticos se refiere existe un estudio que reporta que no hay diferencia a los 3 meses entre los grupos tratados con 5-FU 5%, crioterapia o imiquimod; sin embargo, en otro estudio se reporta que a los 12 meses 4% de los

pacientes tratados con 5-FU 5% o crioterapia y 81% de los tratados con imiquimod mostraron resultados cosméticos excelentes.<sup>46</sup>

Existen varias formulaciones de 5-fluoracilo, y está disponible tanto en crema (Efudix 5 %, Fluoroplex 1 % y Carac 0,5 %) 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.

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.<sup>44</sup>

De 29 estudios encontrados, 16 se rechazaron por su baja calidad metodológica.

Se incluyeron 13 ensayos clínicos controlados (ECC) la mayoría con muestras pequeñas. Sólo 5 ensayos clínicos aleatorizados (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.

8 estudios compararon 5-FU 5% con otros tratamientos como: imiquimod, crioterapia, diclofenaco sódico en gel 3%, láser resurfacing, terapia fotodinámica (TFD), 5-FU 5% mas tretinoína y 5-FU 0.5%.<sup>44</sup>

3 estudios compararon 5-FU 5% con ácido 5 aminolevulínico (ALA) activado con luz azul o láser de luz pulsada.<sup>47</sup>

3 estudios compararon 5-FU 5% con placebo.<sup>48, 49, 50</sup> Un estudio comparó 5-FU 0.5% con ácido 5 aminolevulínico activado con luz azul o láser de luz pulsada.<sup>47</sup>

### Descripción de ensayos clínicos

Hantash *ét. al* compararon 5-FU al 5% con láser CO2 resurfacing vs peeling con ácido tricloroacético (ATA) 30% en el tratamiento de QAs. El estudio incluyó 23 pacientes con diagnóstico clínico de QAs. Grupo 1(n=9): 5-FU 5% 2 veces al día por 3 semanas. Grupo 2(n=8): láser CO2 resurfacing. Grupo 3 (n= 9) ATA 30%.<sup>51</sup>

### Cuadro 1

Hantash <i>ét. al.</i>			
	Grupo 1 n=9 5-FU 5% 2 veces al día por 3 semanas	Grupo 2 n=8 láser CO2 resurfacing dosis única	Grupo 3 n=9 ATA 30%
Promedio de QAs basales y 12 semanas después de tratamiento	61.8± 22.4 8.8 ±6.3	78 ±29.2 5.5±6.2	83.7 ± 38.4 7.7±3.3
% de disminución de lesiones por paciente	83.2±12.5	92±10.3	89±6.8
Pacientes con 100% de resolución	2/9 (22.2%)	3/8 (37.5%)	0/9 (0%)

Fuente: Int J Dermatol 2009;48, 453–463

**Jorizzo *ét. al*** compararon la eficacia de 1 semana de tratamiento con 5-FU 0.5% seguido de crioterapia en las lesiones remanentes después de 4 semanas de tratamiento (Grupo 1 n=72) versus vehículo en crema (Grupo 2 n=72). Se incluyeron 144 pacientes con diagnóstico clínico de QAs. La edad y número de

lesiones promedio fue de 62.6 años con 5 o más lesiones en cara respectivamente. <sup>48</sup>

### **Cuadro 2**

<b>Jorizzo ét. al</b>		
	<b>Grupo 1 n= 72 5-FU 0.5% seguido de crioterapia</b>	<b>Grupo 2 n= 72 vehículo en crema</b>
Promedio de QAs basales y 12 semanas después de tratamiento	13.7±9.3 4.3±3.8	13.1±7.6 9.1±6.1
% de disminución de lesiones por paciente	No se indica	No se indica
Pacientes con 100% de resolución	12/72 (17%)	0/70 (0%)

Fuente: Int J Dermatol 2009;48, 453–463

**Bercovith ét. al.** compararon 5-FU 5% vs 5-FU 5% mas tretinoína 0.05%. El estudio incluyó 20 pacientes con múltiples QAs en manos y antebrazos confirmadas por histología. El grupo 1 utilizó 5-FU 5% 2 veces al día por 4 semanas y el grupo 2, 5-FU 5% 2 veces al día mas tretinoína 0.05% 1 vez al día por 2 a 4 semanas. <sup>52</sup>

**Cuadro 3**

<b>Bercovitch ét. al</b>		
	<b>Grupo 1</b> <b>n= 20</b> 5-FU 5% 2 veces día por 4 semanas	<b>Grupo 2</b> <b>n= 20</b> 5-FU 5% 2 veces día mas tretinoína 0.05% 1 vez día por 2 a 4 semanas
Promedio de QAs basales por paciente y las 12 semanas	15.3±6.9 4.2±2.5	15.7±6.1 3.4±2.6
% de disminución de las lesiones por paciente	No indicada	No indicada
Pacientes con 100% de resolución	No indicada	No indicada

Fuente: Int J Dermatol 2009;48, 453–463

**Jorizzo ét. al** elaboró un estudio comparando diferentes esquemas de 5-FU 5%. Se incluyeron 207 paciente, 166 hombres y 41 mujeres con 5 o más lesiones de 4 o más mm de diámetro en cara y frente. No se especifica como se realizó el diagnóstico. Conformó 4 grupos: Grupo 1: n=47, 5-FU 0.5% 1 vez al día por 1 semana. Grupo 2: n=46, 5-FU 0.5% 1 vez al día por 2 semanas. Grupo 3: n=45, 5-FU 0.5% 1 vez al día por 4 semanas. Grupo 4: n=69, vehículo en crema 1,2 o 4 semanas.<sup>49</sup>

**Cuadro 4**

<b>Jorizzo ét. al</b>				
	<b>Grupo 1 n= 47 5-FU 0.5% 1 vez al día por 1 semana</b>	<b>Grupo 2 n= 46 5-FU 0.5% 1 vez al día por 2 semanas</b>	<b>Grupo 3 n= 45 5-FU 0.5% 1 vez al día por 4 semanas</b>	<b>Grupo 4 n= 69 Vehículo en crema por 1, 2 o 4 semanas</b>
Promedio de QAs basales por paciente y las 12 semanas	No indicada	No indicada	No indicada	No indicada
% de disminución de las lesiones por paciente	69.5%	86.1%	91.7%	21.6%
Pacientes con 100% de resolución	14.9%	37%	57.8%	4%

Fuente: Int J Dermatol 2009;48, 453–463

**Jury ét. al** elaboraron un estudio con 20 pacientes con diagnóstico clínico de QAs; 19 fueron hombres y 1 mujer. Edad promedio 73 años y número de lesiones promedio por paciente 17.5 en cara o piel cabelluda. Grupo 1: 5-FU 5% 2 veces al día por 3 semanas (n=13). Grupo 2: 5-FU 5% 1 vez al día 1 día de la semana por 12 semanas (n=7).<sup>53</sup>

**Cuadro 5**

<b>Jury ét. al.</b>		
	<b>Grupo 1 n=13</b> 5-FU 5% 2 veces al día por 3 semanas	<b>Grupo 2 n=7</b> 5-FU 5% 1 vez al día 1 día de la semana por 12 semanas
Número de QAs basal y Disminución a la semana 52	17.5 0	17.5 3
% de disminución de las lesiones por paciente	No indicada	No indicada
Pacientes con 100% de resolución	No indicada	No indicada

Fuente: Int J Dermatol 2009;48, 453-463

**Tanghetti y Werschler** realizaron un ensayo clínico comparando la efectividad de 5-FU 5% 2 veces al día por 2 a 4 semanas n=20 versus imiquimod 2 veces por semana por 16 semanas n=19. No se precisó como se realizó el diagnóstico.<sup>5</sup>

**Cuadro 6**

<b>Tanghetti y Werschler</b>		
	<b>Grupo 1 n= 20</b> 5-FU 5% 2 veces día por 2 a 4 semanas	<b>Grupo 2 n= 19</b> Imiquimod 2 veces por semana por 16 semanas
Promedio de QAs basales y a las 12 semanas de tratamiento	No indicado	No indicado
Disminución en el número de QAs.	606/646 (93.8%)	323/490 (65.9%)
100% de resolución de QAs	84%	24%

Fuente: Int J Dermatol 2009;48, 453-463

**Ostertag ét. al** realizó un estudio con 55 pacientes con diagnóstico histológico de QAs. Edad promedio 72 años, 50 eran hombres y 5 mujeres con 15 lesiones promedio en cara o piel cabelluda. Grupo 1: 5-Fu 5% 2 veces al día por 4 a 7 semanas n=27, Grupo 2: láser resurfacing n=28.<sup>55</sup>

### Cuadro 7

<b>Ostertag ét. al.</b>		
	Grupo 1 N= 27 5-FU 5% 2 veces día por 4 a 7 semanas	Grupo 2 N= 28 Láser resurfacing única dosis
Número de QAs basal y Disminución a la semana 52	15.3±4.9 2.3	14.9±5.4 0.5
% de resolución de QAs	76.6%	91.7%
100% de resolución de QAs	No indicado	No indicado

Fuente: Int J Dermatol 2009;48, 453–463

**Krawtchenko ét. al** realizaron un estudio donde compararon 5-FU 5% vs crioterapia vs imiquimod. Se incluyeron 75 pacientes, 62 hombres y 13 mujeres con edad promedio de 73 años. Promedio de lesiones 5-10 en un área de 50 cm<sup>2</sup> en cabeza y cuello. El diagnóstico se confirmó con histología.

Grupo 1: 5-FU 5% 2 veces al día por 4 semanas(n=24). Grupo 2: crioterapia 20-40 segundos por lesión. Se repitió la sesión después de 2 semanas si había lesiones residuales (n=25). Grupo 3: imiquimod 3 veces por semana por 4 semanas seguido de 4 semanas de descanso; si había lesiones residuales se repitió el ciclo una vez concluidas las semanas de descanso (n=26).<sup>46</sup>

**Cuadro 8**

<b>Krawtchenko <i>ét. al</i></b>			
	<b>Grupo 1 n= 24</b> 5-Fu 5% 2 veces día por 4 semanas	<b>Grupo 2 n= 25</b> Crioterapia	<b>Grupo 3 n= 26</b> Imquimod 3 veces por semana por 4 semana
% de resolución clínica	23/24 (96%)	17/25 (68%)	22/26 (85%)
% de resolución histológica	16/24 (67%)	8/25 (32%)	16/24(67%)
Aclaramiento de lesiones (12 semanas)	8/24 (33%)	1/25(4%)	19/25(73%)

Fuente: Int J Dermatol 2009;48, 453–463

**Kurwa *ét. al*** compararon 5-FU 5% vs ácido aminolevulínico (ALA). Se incluyeron 17 pacientes, 8 hombres y 9 mujeres de entre 53 a 79 años con larga historia de QAs en manos y antebrazos. No se confirmó el diagnóstico por histología.

Grupo 1: 5-FU 5% 2 veces al día por 3 semanas (n=17). Grupo 2: terapia fotodinámica ALA aplicación durante 4 hrs. Activada con luz roja (150 J/cm<sup>2</sup>) (n=17).<sup>56</sup>

**Cuadro 9**

<b>Kurwa et. al.</b>		
	<b>Grupo 1 n= 17 5-FU 5% 2 veces día por 3 semanas</b>	<b>Grupo 2 n= 17 Terapia fotodinámica ALA activada con luz Roja</b>
Promedio de QAs basales y a las 12 semanas	No indicado	No indicado
% de Disminución en el área de las lesiones	70%	73%
100% de resolución	0%	0%

Fuente: Int J Dermatol 2009;48, 453–463

**Smith ét. al** realizaron un ensayo donde comparan 5-FU 0.5% vs ALA con luz azul vs ALA con luz pulsada de 595 nm. Se incluyeron 30 pacientes, 23 hombres y 7 mujeres con 3 o más lesiones de cada lado de la cara o piel cabelluda con relativa simetría. No se indica en el estudio como se realizó el diagnóstico de QAs. Grupo 1: 5-FU 0.5% 1 o 2 veces por día por 4 semanas (n=12). Grupo 2: ALA durante 1 hr activada por luz azul. Se repitió el procedimiento 30 días después. Grupo 3: ALA aplicada durante 1 hr activada por luz pulsada de 595 nm. Se repitió el procedimiento después de 30 días. <sup>47</sup>

**Cuadro 10**

<b>Smith <i>ét. al.</i></b>			
	<b>Grupo 1 n= 12</b> 5-FU 5% 1 o 2 veces por día por 4 semanas 2da. Aplicación a los 30 días	<b>Grupo 2 n= 12</b> ALA durante 1 hr activada por luz azul. 2da. Aplicación a los 30 días	<b>Grupo 3 n= 12</b> ALA durante 1 hr activada por luz pulsada 2da. Aplicación a los 30 días
Promedio de QAs basales y a las 12 semanas	No indicado	No indicado	No indicado
% de Disminución en el número de lesiones	19%	80%	60%
100% resolución de las QAs	6/12 (50%)	6/12 (50%)	1/12 (8%)

Fuente: Int J Dermatol 2009;48, 453–463

**Smith *ét. al.*** realizaron otro ensayo clínico controlado donde comparan 5-FU 5% 2 veces al día por 28 días (grupo 1) vs diclofenaco sódico 3% 2 veces al día por 90 días (grupo 2). Se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico clínico de QAs. 23 eran hombres y 7 mujeres con 3 o más lesiones en cara o piel cabelluda.<sup>57</sup>

**Cuadro 11**

<b>Smith <i>ét. al</i></b>		
	<b>Grupo 1 n= 30</b>	<b>Grupo 2 n= 30</b>
Promedio de QAs basales y a las 12 semanas del tratamiento	5-FU 5% 2 veces día por 28 días No indicado	Diclofenaco sódico 3% 2 veces día por 90 días No indicado
Disminución en el número de lesiones (%)	98%	89%
Número de lesiones con resolución completa	124/126	111/125

Fuente: Int J Dermatol 2009;48, 453–463

**Weiss** elaboró un estudio con 77 pacientes, 152 hombres y 14 mujeres de 63 años en promedio con 5 o más lesiones de 4 o más mm en cara y piel cabelluda. Promedio de lesiones 12.8+/-6.4 con diagnóstico clínico. Comparó los siguientes grupos: Grupo 1: 5-FU 0.5% 1 vez al día por 1 semana (n=38). Grupo 2: 5-FU 0.5% 1 vez al día por 2 semanas (n=41). Grupo 3 5-Fu 0.5% 1 vez al día por 4 semanas (n=40). Grupo 4: vehículo en crema 1 vez al día por 1, 2 o 4 semanas (n=58).<sup>50</sup>

**Cuadro 12**

<b>Weiss ét. al.</b>				
	<b>Grupo 1 n= 38</b>	<b>Grupo 2 n= 41</b>	<b>Grupo 3 n= 40</b>	<b>Grupo 4 n= 58</b>
	5FU 0.5% 1 vez día por 1 semana	5-FU 0.5% 1 vez día por 2 semanas	5-FU 0.5% 1 vez día por 4 semanas	Vehículo en crema 1 vez día por 1, 2 ó 4 semanas
Promedio de QAs basales y a las 12 semanas de tratamiento	No indicado	No indicado	No indicado	No indicado
% de resolución clínica	78.5%	83.6%	88.7%	34.4%
100% de resolución	26.3%	19.5%	47.5%	3.4%

Fuente: Int J Dermatol 2009;48, 453–463

**Loven ét. al** compararon la aplicación de 5-FU 5% 2 veces al día por 4 semanas (o hasta que el paciente lo tolerara) vs 1 vez al día por 4 semanas (o hasta que el paciente lo tolerara). Se incluyeron 21 pacientes, 17 varones y 4 mujeres de edad promedio 70.4 años con 6 o más lesiones; 3 en cada lado de la cara piel cabelluda o frente. Promedio de lesiones: 10.9 lado derecho y 10.8 lado izquierdo. El diagnóstico se hizo sólo clínico. Grupo 1: 5-FU 5% 2 veces al día por 4 semanas (n=21). Grupo 2: 5-FU 0.5% 1 vez al día por 4 semanas (n=21).<sup>58</sup>

**Cuadro 13**

<b>Loven <i>ét. al</i></b>		
	Grupo 1 N= 21 5-FU 5% 2 veces día por 4 semanas	Grupo 2 N= 21 5-FU 5% 1 vez día por 4 semanas
Número de QAs al inicio y 8 semanas después del tratamiento	10.3 4.2	11.3 2.5
% de disminución de las lesiones por paciente	No indicado	No indicado
100% de resolución	43%	43%

Fuente: Int J Dermatol 2009;48, 453–463

La resolución de las lesiones después de 1 año de haber utilizado el tratamiento fue especificada sólo en un estudio de los anteriores descritos y fue observada en 33% (8/24) de los pacientes tratados con 5-FU 5%, 4% (1/25) de los tratados con crioterapia y 3% (19/26) de los pacientes tratados con imiquimod.<sup>45</sup>

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 4 (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.<sup>44</sup>

## **Imiquimod**

El imiquimod en crema al 5 % (Aldara) es un modulador de la respuesta inmune con actividad antivírica y antitumoral. Actúa induciendo la liberación local del interferón (IFN), del factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y de otras citocinas que estimulan la respuesta inmunitaria tanto innata como celular. Además, tiene la capacidad de inducir la apoptosis de las células tumorales. Está aprobado en Europa para el tratamiento del carcinoma basocelular superficial y recientemente se ha aprobado también su uso para el tratamiento de la queratosis actínica no hiperqueratósica ni hipertrófica de la cara y el cuero cabelludo. Varios estudios han tratado de determinar la pauta ideal de tratamiento y han demostrado que cuanto mayor es la dosis mejor es la respuesta, aunque también aumentan los efectos secundarios. Hasta el momento se considera como pauta más efectiva la aplicación una vez al día 5 veces a la semana durante 6 semanas para el carcinoma basocelular, evaluando la respuesta clínicamente a los 3 meses del tratamiento; y 3 veces a la semana durante 4 semanas para la queratosis actínica, pudiéndose repetir otro ciclo de tratamiento si a las 4 semanas sin tratamiento no ha habido respuesta suficiente. En cualquier caso, es conveniente individualizar el tratamiento para conseguir la mayor eficacia con la mejor tolerancia y el mayor cumplimiento terapéutico.<sup>45</sup>

Un estudio pequeño demostró resolución de las QAs en un 84% aplicándolo 3 veces por semana por 12 semanas. Hay 2 estudios con regímenes de 3 veces por semana por 16 semanas con seguimiento de 8 semanas. Los resultados indican resolución completa en 64% de los pacientes. La resolución histológica se reporta

en un 72%. Los efectos secundarios son similares a 5-FU con severo eritema (30.6%), costras (29.9%), erosiones y ulceraciones (10.2%). La severidad y extensión de estos efectos es impredecible.<sup>11</sup>

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).<sup>59</sup>

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 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.<sup>46</sup>

### **Diclofenaco sódico 3% tópico**

El diclofenaco al 3 % en ácido hialurónico al 2,5 % (Solaraze) es un antiinflamatorio no esteroideo que ha sido formulado en gel tópico para el tratamiento de la queratosis actínica y que actualmente sólo está aprobado su uso en EE.UU. Su mecanismo de acción no es bien conocido, pero ha mostrado tener efecto antitumoral por inhibición del metabolismo del ácido araquidónico. Como los demás AINE, el diclofenaco inhibe a las enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2), que participan en el metabolismo del ácido araquidónico. Se cree que mediante la inhibición del metabolismo del ácido araquidónico, los AINE inhiben los numerosos y potentes efectos tumorigénicos de sus metabolitos. Algunos de estos efectos son conversión de procarcinógenos en carcinógenos, inhibición de la vigilancia inmune, inhibición de la apoptosis, estimulación de la angiogénesis y aumento de la agresividad de las células tumorales. Como consecuencia, los AINE están surgiendo como poderosos fármacos potenciales para la prevención del cáncer, particularmente, del cáncer de origen epitelial.

El diclofenaco/ácido hialurónico 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 actividad del diclofenaco es mediada y reforzada por el ácido hialurónico que es un glicosaminoglicano que se ha demostrado que se libera en el estrato corneo de la piel, actuando como un transportador y depósito para el diclofenaco prolongando su vida media a nivel local.<sup>9</sup>

Se aplica dos veces al día durante un periodo de 60 a 90 días. Varios estudios han demostrado su eficacia en el tratamiento de la queratosis actínica<sup>58, 59</sup> alcanzando una resolución completa de las lesiones en un 47 % de los pacientes, mientras que un 77 % mostraron mejoría significativa. La eficacia total parece ser menor que la alcanzada con 5-fluoracilo (85% vs 96% en aclarado de las lesiones). Aunque generalmente es un fármaco bien tolerado, genera reacciones locales en hasta un 70 % de los casos, dando lugar a una inflamación media-moderada, prurito y resequedad aunque significativamente menor que la que se produce tras la aplicación de 5-fluoracilo. Se han descrito también casos de dermatitis de contacto alérgica. Hasta el momento no hay evidencias de su efectividad en el tratamiento del carcinoma basocelular ni del carcinoma espinocelular. Se considera una buena opción terapéutica, fácil de administrar y con mayor probabilidad de aceptación por los pacientes que el 5-fluoracilo a pesar de necesitar un periodo de tratamiento largo (60-90 días).<sup>45</sup>

Existen 2 estudios controlados con vehículo y diclofenaco al 3% en 2.5% de ácido hialurónico en gel. En el primero los pacientes fueron tratados por un mínimo de 60 días, con una resolución de 70% comparado con el grupo control 44%. En el segundo estudio se utilizó por 90 días logrando una resolución del 100% vs 80%

contra el vehículo solo. ( $P < 0.001$ ). El seguimiento estuvo limitado a 30 días después del tratamiento en ambos estudios. Estos datos indican que el diclofenaco es un tratamiento bien tolerado con baja morbilidad. Los efectos adversos fueron prurito (41% después de 30 días de tratamiento) y rash (40% después de 60 días de tratamiento).<sup>11</sup>

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.<sup>62</sup>

### **Terapia fotodinámica**

La terapia fotodinámica es una modalidad de tratamiento relativamente reciente que se basa en la aplicación de una sustancia fotosensibilizante y la iluminación posterior de la lesión con luz visible para producir moléculas de oxígeno activado que destruyan de forma selectiva las células diana. La terapia fotodinámica actúa a través de la destrucción selectiva de queratinocitos atípicos (profundidad de penetración: 3-4 mm) por la activación de un fotosensor al hacer pasar luz en presencia de oxígeno. Las células neoplásicas acumulan más fotosensores que las células normales. Los precursores de protoporfirina IX más comúnmente usados son el ácido 5-aminolevulinico (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 fotosensibilizante 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 fotosensibilizante (por ejemplo: queratinocitos hiperproliferativos y glándulas sebáceas), lo que ocasiona necrosis por coagulación, inducción de apoptosis, microtrombosis de vasos tumorales 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 granulocito.<sup>15, 63</sup>

Ha sido aprobada en Europa para el tratamiento de la queratosis actínica y el carcinoma basocelular superficial y nodular, y recientemente también ha sido aprobado su uso en 22 países europeos para el tratamiento de la enfermedad de Bowen. Los fotosensibilizantes utilizados son el 5-aminilevulinato tópico (ALA) y su derivado metilaminolevulinato (MAL). Este último es el comercializado en Europa (Metvix), que posee la ventaja de ser más selectivo y necesitar menor tiempo de absorción. El régimen de tratamiento óptimo es la aplicación de MAL en cura oclusiva a una concentración de 160 mg/g durante 3 horas, previamente a la aplicación de luz. Se recomienda el curetaje previo de la lesión para eliminar la hiperqueratosis. Múltiples estudios han constatado la eficacia de dicha terapia mostrando respuestas de hasta el 90 % en queratosis actínicas.<sup>64, 65</sup>

En general, es un tratamiento bien tolerado, aunque como efecto adverso más común causa dolor en forma de quemazón en el área tratada. También se ha descrito eritema, edema y formación de costras. Estos 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 son la posibilidad de repetirse tantas veces como sea necesario no complicando una futura cirugía, o 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.<sup>44</sup>

En muchas situaciones, se debe realizar curetaje de la lesión antes de aplicar la crema fotosensibilizante. El tratamiento puede ser doloroso pero se considera seguro.

El rango de respuesta a 2 ciclos de terapia fotodinámica (TFD) principalmente en piel cabelluda y cara va de 69% a 91% en 3 ensayos clínicos controlados con un seguimiento de 3 a 4 meses.

En 2 estudios se comparó TFD vs crioterapia, uno de ellos mostró un aclaramiento mayor con crioterapia (69% TFD vs 75% con crioterapia)

Otro estudio mostró menor aclaramiento de lesiones con crioterapia (91% TFD vs 68% crioterapia).<sup>64</sup> La crioterapia parece ser mas efectiva en QAs hiperqueratósicas (TFD 52.2% vs crioterapia 69%) y lesiones de cara y piel cabelluda (TFD respuesta de 75.8% vs crioterapia 91.7%). Los efectos adversos fueron reportados en 44% de pacientes que recibieron TFD y 26% de los tratados con crioterapia.<sup>66</sup>

Se realizó una comparación en el tratamiento de QAs en el dorso de manos con TFD y 5-FU 5% mostrando resultados similares con ambas terapias con un aclaramiento de 73% y 70%, respectivamente.<sup>11</sup>

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 comparada con el 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.<sup>59</sup>

## **Crioterapia**

La crioterapia es un método simple y práctico; es efectivo para QAs aisladas, pequeñas o hiperqueratósicas, aunque algunos estudios demuestran que también es efectiva para áreas extensas (criopeeling). El nitrógeno líquido (-198.5 grados Celsius) se aplica por contacto directo de la lesión (3-60 segundos) destruyéndola. 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: lesión celular directa, lesión vascular, apoptosis y lesión inmunológica.<sup>67</sup>

Para QAs hiperqueratósicas es aconsejable el curetaje previamente. No requiere anestesia. Las desventajas de esta técnica son que también destruye tejido sano, puede ser dolorosa, y ocasionar reacción inflamatoria local, dando lugar en ocasiones, a cicatrices e hipopigmentación. El resultado es operador-dependiente, por lo tanto, no existen protocolos estandarizados.<sup>9</sup>

Un estudio randomizado comparó criocirugía con TFD en 193 pacientes. Se obtuvo 75% de respuesta completa con criocirugía vs 69% de aquellos tratados con TFD a los 3 meses.<sup>68</sup>

La diferencia se marca aun mas en aquellas QAs hiperqueratósicas con resolución completa de 69% con criocirugía (doble ciclo) vs 52% con TFD.

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.<sup>11</sup>

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.<sup>15</sup>

## **Láser**

El láser Erbium YAG y CO2 utilizan luz de alta intensidad para erradicar QAs. Es ampliamente utilizado para destruir lesiones aisladas, aunque la resolución de las mismas no ha sido demostrada con ensayos doble ciego. El láser resurfacing de toda la cara es útil para QAs múltiples. En un estudio reciente se comparó láser YAG (7-28 j/cm<sup>2</sup>) comparado con 5-FU aplicado 2 veces al día por 4 semanas; se demostró que el láser resurfacing es mas efectivo que 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 erosión del área tratada, la cual mejora en dos a cuatro semanas.<sup>9</sup>

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.<sup>15</sup>

### **Peeling químico y dermoabrasión**

Los *peelings* químicos son técnicas que habitualmente son utilizados en pacientes (caucásicos de piel tipo I a IV de Fitzpatrick) para el tratamiento de cicatrices de acné, discromías, arrugas, piel fotodañada y queratosis actínicas. Aunque los *peelings* más usados son los superficiales (alfa-hidroxiácidos, como el ácido glicólico, el ácido salicílico, el ácido tricloroacético (ATA) y la solución de Jessner) para el tratamiento de las cicatrices de acné, son los peelings de profundidad media, los que se utilizan en el tratamiento de las arrugas y la piel fotodañada, y en los que se cumple el fenómeno del remodelamiento.

Los *peeling* químicos, también conocidos como “quimioexfoliación” o “*peeling* dérmicos”, se utilizan para mejorar la apariencia de la piel, ya que reducen las arrugas causadas por el envejecimiento y los signos del fotoenvejecimiento cutáneo. Aunque los mejores resultados se obtienen con los *peelings* profundos, los *peelings* de profundidad media o la combinación de sustancias para *peelings* superficiales y de profundidad media permiten obtener excelentes resultados sin los peligrosos efectos secundarios de los primeros.

Los *peelings* superficiales, como los de ácido glicólico y la solución de Jessner, disminuyen la cohesión de los corneocitos en el estrato córneo, causando su

necrosis y, por tanto, pueden usarse para pieles discretamente fotodañadas, como las que presentan arrugas o una discreta pigmentación, e incluso en los queratomas actínicos, aunque en este caso el ácido glicólico debe emplearse al 70%. Otros, como el ácido salicílico, solo o en solución de Jessner al 14% con resorcinol y ácido láctico a la misma concentración, afectan desde el estrato córneo a la dermis papilar, causando un discreto infiltrado dérmico linfocitario y, clínicamente, una mayor descamación post-*peeling* que con los alfa-hidroxiácidos. El ATA al 25 y 30% causa una necrosis epidérmica profunda y un denso infiltrado en la dermis papilar.

Los *peelings* medios y profundos utilizan concentraciones de ATA del 35-50% o fenol al 88% y sus combinaciones. Los *peelings* de profundidad media con ATA al 35-50% alcanzan la dermis papilar y la parte superior de la reticular con una profundidad de 0,45 mm produciendo en 5-7 días la precipitación de proteínas y una necrosis coagulativa de las células epidérmicas, así como una necrosis del colágeno en la dermis papilar y reticular superficial responsable del edema dérmico y una homogeneización de la dermis reticular media. Algunos días después de la necrosis epidérmica, se puede comprobar que se produce la reepitelización desde la vaina epitelial externa de los folículos pilosebáceos. Los *peelings* profundos alcanzan la dermis reticular media hasta los 0,60 mm, causan también necrosis epidérmica y edema, y propician la homogeneización de la dermis. El mecanismo de la necrosis y la reepitelización es el mismo que el de los *peelings* de profundidad media, pero es posible que presenten complicaciones más frecuentes y peligrosas. Como ya señalamos anteriormente, los *peelings* de

profundidad media también utilizan ácido glicólico al 70% o solución de Jessner en combinación con ATA al 35%. Estos *peelings* se utilizan para el tratamiento de la piel fotodañada de forma moderada o importante.

### **Peeling de profundidad media**

Las sustancias más empleadas para producir este tipo de *peeling* son el ATA al 35-50%, sólo o al 35% en combinación con solución de Jessner, ácido glicólico al 70% o nieve carbónica.

### **Solución de Jessner**

La solución de Jessner ha sido utilizada por más de 100 años como agente terapéutico para tratar las lesiones hiperqueratósicas. Este agente exfoliante superficial constituye una mezcla de ácido salicílico, resorcinol y ácido láctico en etanol en 95%. La solución de Jessner causa la pérdida de cohesión del corneocito e induce el edema intercelular e intracelular. Jessner induce típicamente heridas en dermis papilar. Cada componente de la solución de Jessner tiene efectos específicos. El ácido salicílico (ácido ortohidroxibenzoico) es un agente betahidroxiácido, compuesto lipofílico que remueve los lípidos intercelulares que están covalentemente enlazados a la cubierta cornificada alrededor de las células epiteliales. También aumenta la penetración de otros agentes. El resorcinol (m-dihidroxibenceno) es estructural y químicamente similar al fenol; interrumpe los enlaces débiles de hidrógeno de la queratina. El ácido

láctico es un alfa-hidroxiácido que causa la separación del corneocito y descamación subsiguiente del estrato córneo.

Las exfoliaciones de Jessner son bien toleradas con pocas contraindicaciones como inflamación activa, infección en área a tratar, terapia de isotretinoína en el plazo de 6 meses de la exfoliación y herida de curación retardada o anormal. El embarazo, alergia al resorcinol, ácido láctico o salicílico son contraindicaciones absolutas.

La exfoliación con Jessner generalmente se resuelve en 2 a 7 días. La exfoliación excesiva, el eritema o la irritación postexfoliación se puede tratar con esteroides de baja a mediana potencia por 5 a 7 días.

A pesar de las preocupaciones concernientes a la toxicidad del resorcinol y del salicilato, la solución de Jessner ha sido bien tolerada con mínimos efectos secundarios. Las reacciones alérgicas son raramente reportadas. No existen reportes de casos de intoxicación por ácido salicílico de la formulación de Jessner.

### **Ácido Tricloroacético**

El uso del ácido tricloroacético (ATA) como agente exfoliante fue descrito por primera vez por el dermatólogo alemán P.G. Unna en 1882. En los últimos 40 años un número de innovaciones y de aplicaciones del exfoliante han sido descubiertos.

El ATA es un cristal incoloro y es formulado fácilmente por la mezcla con agua destilada. El ATA es estable bajo condiciones normales con un punto de fusión de 54 grados Celsius, no es fotosensible; sin embargo, es higroscópico así que los cristales deben envasarse en un frasco cerrado para limitar la absorción del agua. Una vez que es mezclado el ATA tiene una vida media útil de 2 años.

El ATA es una cauterizante químico cuya aplicación ocasiona desnaturalización de las proteínas (queratocoagulación), dando por resultado una escarcha blanca.

La selección de la concentración apropiada del ATA es importante. Concentraciones de 10-20% dan lugar a una exfoliación superficial que no penetra debajo del estrato granuloso; una concentración de 25-35% da lugar a una exfoliación que abarca el grosor completo de la epidermis; 40-50% resulta en exfoliaciones medio-profundas a la dermis papilar y finalmente mayor de 50% a la dermis reticular; sin embargo el uso de ATA en concentraciones por arriba de 35% puede producir resultados impredecibles incluyendo cicatrices. Por lo tanto, la exfoliación química de profundidad media se debe obtener solamente con la combinación del ATA al 35% y de otro agente tales como solución de Jessner, CO<sub>2</sub> o ácido glicólico.

El ATA al 35-50% es el agente más empleado en el tratamiento de las queratosis actínicas, las pigmentaciones y el fotoenvejecimiento.

La profundidad alcanzada por el ATA y los peelings en general está condicionada por diversos factores:

1. Tipo de piel. Las pieles seborreicas y gruesas toleran mejor altas concentraciones de ATA que las pieles delicadas y delgadas.
2. Concentración del ATA. A concentraciones del 15- 20% alcanza sólo la epidermis, pero al 45% llega a la dermis reticular superior.
3. Forma de aplicación. El ATA al 20% aplicado varias veces de forma intensa obtiene el mismo efecto que una sola aplicación de ATA al 45%.
4. Aplicación previa de un queratolítico. Si previamente se usa ácido retinoico al 0,025-0,05%, se mejora la penetración del ATA y los resultados aunque también se incrementa el riesgo de eventos adversos.
5. Uso previo de sustancias limpiadoras. Si antes se usan sustancias limpiadoras enérgicas, como el éter, el *peeling* se hace más profundo, y con el uso de un jabón de limpieza suave o acetona el *peeling* es menos agresivo.
6. Combinación de distintas sustancias para *peelings* menos profundos. Es bien conocido que el riesgo de las altas concentraciones del ATA puede eliminarse usando bajas concentraciones en combinación con otros menos potentes, como los agentes utilizados en los *peelings* superficiales.

### **Combinación de *peelings* de profundidad media**

Como los *peelings* con concentraciones de ácido tricloroacético (ATA) mayores del 50% pueden producir complicaciones, especialmente cicatrices, se ha propuesto combinar ATA al 35% con otros agentes, que es igualmente efectivo para evitar el daño dérmico y presenta mínimas complicaciones.

Los agentes habitualmente usados son la solución de Jessner (resorcinol 14g, ácido láctico 14g, ácido salicílico 14 g y éter 100 cc), ácido glicólico al 70% y nieve carbónica.

Monheit, en 1989, fue el primero en utilizar la solución de Jessner antes que el ATA al 35%, y demostró que esta solución era efectiva para destruir la barrera epidérmica, lo que permite una mayor penetración del ATA al 35%, sin los efectos secundarios del ATA al 50%.

Por último, en 1994, Coleman y Futrell demostraron que con ácido glicólico al 70% antes del ATA al 35% se obtenían los mismos beneficios que con la solución de Jessner.

La solución de Jessner, debe aplicarse después de limpiar la cara con hexaclorofeno y acetona. Conseguido el blanqueamiento propio de la solución de Jessner, se aplica el ATA al 35% durante 30 s a 2 min hasta que aparece el blanco escarchado típico. Después hay que aplicar compresas de suero salino frío durante 5-6 min a fin de diluir la solución y producir una inmediata sensación de alivio. La epitelización se mejora con el empleo de jabones de ácido acético al 0,25% o con crema emolientes suaves. La curación se completa en 1 semana a 10 días.

### **Técnica de aplicación de ATA 35% en combinación con solución de Jessner**

Aunque el ATA puede utilizarse al 35-50%, en nuestra experiencia es suficiente al 30%. El mejor resultado se obtiene en la piel fotoenvejecida de personas con

fototipo II, aunque también lo usamos en fototipos III y IV. Como el ATA no se absorbe ni causa síntomas sistémicos, ya que sólo produce una sensación de quemazón después de su aplicación, puede usarse en pacientes con una enfermedad hepática, cardíaca o renal.

Una semana antes de efectuar el *peeling* no debe emplearse ningún otro tipo de tratamiento cosmético que tenga riesgo de alterar el estrato córneo, como sustancias depilatorias y exfoliantes. Los afeitados deben evitarse 24 h antes del *peeling*. La preparación se completará con una meticulosa limpieza en casa y el paciente debe acudir sin lentes de contacto. Por último, antes de realizar el *peeling* el paciente debe ser informado de las posibles complicaciones y ha de firmar el consentimiento informado.

Debe limpiarse la cara del paciente con un agente desengrasante, preferiblemente acetona, aunque algunos autores prefieren usar un agente de limpieza de pH neutro. El éter no debe utilizarse porque hace que penetre el ATA más profundamente. Otra posibilidad es limpiar con gluconato de clorhexidina y después realizar una limpieza adicional con una gasa con acetona jabonosa para eliminar todas las secreciones sebáceas. Si utilizamos acetona, es conveniente usar a continuación un pequeño abanico para dispersar los vapores de ésta. Las comisuras de los labios, los cantos mediales y laterales de los párpados, el borde libre de los labios, las alas nasales y los pliegues nasolabiales deben protegerse con vaselina. Los ojos deben protegerse antes de iniciar el procedimiento.

La cabeza del paciente debe estar elevada unos 30 grados. Por último, es necesario que se haga un estiramiento manual de las arrugas para asegurar una uniforme penetración. El ATA debe aplicarse con torundas de algodón en suaves toques, comenzando por la mejilla derecha, el área perioral, el mentón, la mejilla izquierda, la frente, la pirámide nasal y las áreas perioculares. Las líneas de implantación pilosa, los labios y los párpados deben tratarse con pequeñas torundas de algodón.

La solución de Jessner se aplica primero antes del ATA de manera secuencial desde la frente hacia el resto de la cara, esperando de 2 a 3 minutos para permitir la penetración y la evaluación del escarchado. Esto producirá un nivel 1 de escarchado y eritema con leve blanqueamiento reticular (veáse abajo). Una o dos capas adicionales de Jessner pueden ser aplicadas si el escarchado del nivel 1 no se obtiene; posteriormente se aplica ATA 35% hasta obtener el nivel de escarcha 3.

El ATA da lugar a la desnaturalización de las proteínas, la cual se manifiesta por el escarchado de la piel. Mientras que el escarchado parece correlacionarse con la profundidad de penetración del ATA.

Se puede utilizar la siguiente clasificación como guía para las exfoliaciones con ATA:

Nivel 1: eritema con áreas manchadas o dispersas de escarchado blanco. Indica exfoliación epidérmica superficial.

Nivel 2: el escarchado blanco con áreas de eritema se muestra directamente.

Indica exfoliación epidérmica de espesor total hacia la dermis papilar.

Nivel 3: escarchado sólido sin eritema. Indica penetración a dermis papilar.

### **Complicaciones de los *peelings* de profundidad media**

Habitualmente no hay complicaciones, aunque a veces, como consecuencia del tipo de piel del paciente o la inexperiencia del médico, pueden aparecer hiperpigmentación o hipopigmentación postinflamatorias, eritema persistente de más de 2 meses, cicatrices hipertróficas y queloides (en las que pueden ser útiles las placas de silicona) e infecciones, tanto bacterianas, especialmente por *Staphylococcus aureus*, como reactivaciones del herpes. También pueden surgir otras anomalías: milia, acentuación de las telangiectasias, dilatación de los poros foliculares, hiperpigmentación de los nevos, dermatitis de contacto a las cremas aplicadas y aumento de la sensibilidad al aire, la luz y los cambios de temperatura.<sup>(69,70)</sup>

Los peelings químicos representan otra alternativa adecuada para el tratamiento de QAs múltiples particularmente aquellas localizadas en cara. Pueden ser tratadas con ácido tricloroacético (ATA) en concentraciones de 35% a 70%, alfa-hidroxiácido 70% o fenol 88% solos o en combinación con crioterapia o TFD. El resultado depende del agente utilizado, con reportes de curación de hasta 75%, pero con un porcentaje de recurrencia de 25% a 35% en un año. Los efectos adversos incluyen dolor, inflamación local, alteraciones de la pigmentación y riesgo de cicatriz.<sup>(11)</sup>

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 ácido 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 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.<sup>59</sup>

El peeling puede ser una alternativa útil para el tratamiento QA facial extensa.

Existen 2 ensayos clínicos controlados que comparan peeling Jessner mas ATA 35% vs 5-FU 5%.

El primero de ellos lo realizó Lawrence en 1995, incluyó 15 pacientes del sexo masculino (no se especifica la edad) fototipo I y II con múltiples QAs severas en

cara simétricas. Se dio tratamiento con peeling Jessner mas ATA 35% del lado izquierdo y 5-FU 5% 2 veces al día por 3 semanas en el lado derecho. Las lesiones se contaron y el diagnóstico se confirmó por histología. Se dio seguimiento a 1, 6 y 12 meses del tratamiento. En total se tomaron 8 biopsias de 3 mm y control iconográfico.

Todos los pacientes con historia de Herpes simple labial recurrente recibieron una dosis profiláctica de aciclovir 200 mg c/4 hrs 2 días antes y 4 días después del peeling. Todos los pacientes recibieron una inyección intramuscular de Betametasona y triamcinolona. Todos los pacientes se aplicaron bacitracina ungüento 3 veces al día por 1 semana.

Se observó resolución de las lesiones en 75% de ambos grupos.

Se dio seguimiento 1,6 y 12 meses.<sup>71</sup>

Un segundo ensayo clínico se realizó en 1997 por Witheiler y Lawrence como continuación del estudio descrito anteriormente. Se incluyeron 15 pacientes (no se especifica edad ni sexo), que fueron tratados con peeling Jessner mas ATA 35% en una sola aplicación en la mejilla izquierda y en la derecha 5-FU 5% 2 veces al día por 3 semanas. La evaluación se realizó a 1, 6, 12 y 32 meses para valorar la recurrencia. Se resolvieron las lesiones en 75% de la mejilla izquierda y 79% de la derecha (P=0.0078) sin diferencia clínica a los 32 meses (P=0.039). La recurrencia en las QAs a los 32 meses no se presentó de manera uniforme en todos los pacientes.<sup>72</sup>

## **Dermoabrasión**

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.<sup>11</sup>

## **Cirugía y electrocoagulación**

No hay ensayos clínicos que avalen la cirugía como tratamiento de QAs. La naturaleza de la patología permite a la cirugía considerarla un procedimiento capaz de remover el área afectada y representa una terapia efectiva. La cirugía es a menudo utilizada para QAs hiperqueratósicas que no responden a nitrógeno líquido.

A menudo se realiza biopsia por rasurado para confirmar el diagnóstico y posteriormente se realiza el curetaje y electrodesecación.<sup>11</sup>

El curetaje consiste en eliminar la lesión mediante una legra. Se utiliza en lesiones superficiales. Por lo general no se requiere anestesia; sin embargo, en aquellas lesiones infiltradas puede ser necesario para controlar el sangrado mediante electrocoagulación.

El principal problema del curetaje es que se desconoce el porcentaje de curación y hace imposible determinar si hay invasión dérmica.

Actualmente tiende a ser sustituida por radiofrecuencia.

Se debe considerar el tratamiento quirúrgico cuando se ha formado un cuerno cutáneo o hay sospecha clínica de transformación a carcinoma epidermoide o bien lesiones recurrentes.<sup>9</sup>

### **Retinoides sistémicos**

Los retinoides sistémicos como isotretinoína (13-cis-ácido-retinoico) y acitretina, gracias a sus efectos antitumorales son especialmente efectivos en la prevención y tratamiento de QAs múltiples; particularmente en aquellos con inmunosupresión y desórdenes genéticos como, xeroderma pigmentoso.

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.

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.<sup>11</sup>

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

El uso de retinoides para tratamiento de QAs está limitado por su toxicidad sistémica y teratogenicidad.<sup>9</sup>

### **Masoprocol**

El masoprocol es un inhibidor no hormonal de la fosforilación de la HSL, el Acido Nordihidroguaiaretico (NDGA) "Masoprocol", el que además de disminuir la actividad de la Lipasa sensible a hormona (HSL) se le atribuye una posible actividad Anti-Cancerígena .El Masoprocol provoca una disminución del número de células cancerígenas.

Se reporta un ensayo clínico controlado para masoprocol en el que se observó reducción del 71% de QA posterior a 28 días de tratamiento.<sup>11</sup>

## **Ácido salicílico**

Concentraciones mayores del 5% ejercen efecto queratolítico.

Se ha utilizado previo a la aplicación del 5 fluorouracilo (5-FU) para eliminar la queratina que cubre la lesión. En concentraciones al 50% en aceite de croton en combinación con ácido tricloroacético (TCA) al 20% ha sido descrito para las QAs, así como aplicación previa al tratamiento 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 o retinoides.<sup>11</sup>

## **IFN alfa 2b**

Gracias a sus propiedades antiproliferativas y antitumorales, el uso de IFN alfa 2b tópico o intralesional ha mostrado capacidad terapéutica de 92% de las lesiones tratadas, especialmente por vía intralesional (500,000 UI) 3 veces por semana, sin embargo; el costo limita su uso como terapia de primera elección.<sup>9</sup>

## **Terapia de mantenimiento**

### **a) Retinoides tópicos**

La tretinoína en crema ha sido estudiada a diferentes concentraciones.

Bollang y Ott reportan resolución completa de QAs en 55% de los pacientes tratados con tretinoína a 0.1%. Misiewicz y cols. Realizaron una comparación derecha/izquierda en cara de tretinoína con arotinoide metil sulfona revelando una reducción de QAs en el área tratada con tretinoína de 30.3% ( $P < 0.001$ ) después de usarla 2 veces al día por 16 semanas. Entre la semana 3 y 9 hubo un deterioro en la apariencia clínica.

En un estudio multicéntrico abierto, hubo una reducción de QAs faciales de 11.2% a 8.9% (11% de reducción) después de 6 meses de utilizar 0.05% una vez al día ( $P < 0.001$ ). Este resultado cambió a una reducción de 47% después de 15 meses de uso. ( $P < 0.001$ ).

La tretinoína está comercializada en U.K. para fotodaño, pero no específicamente para tratamiento de QAs.<sup>11</sup>

Existen estudios deficientes metodológicamente donde se ha utilizado tazaroteno 0,01% y el 0,1%, isotretinoína al 0,1% y retinaldehído para el tratamiento de QAs, con resultados variables, hasta el 45% de resolución.

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.<sup>9</sup>

## **b) Protección solar**

El protector solar tiene efecto combinado de fotoprotector y emoliente a la vez. En un estudio aleatorizado controlado con placebo donde se utilizó protector solar con factor 17, 2 veces al día en cara por 7 meses, el protector solar mostró ser mejor que el emoliente en cuestión del número total de QAs y nuevas lesiones al final del estudio.

Una sola aplicación diaria de protector solar con factor 16 en un periodo de 2 años en un estudio realizado en Australia mostró mejores resultados en cuanto a reducción de QAs comparado con aplicación de manera eventual. Por lo tanto también reduce la incidencia de carcinoma espinocelular.<sup>11</sup>

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%.<sup>59</sup>

# **PROTOCOLO DE ESTUDIO**

## **Planteamiento del problema**

De acuerdo a una revisión sistematizada de 5-FU realizada por Askew *et. al* 2009 para el tratamiento de QAs, provee de evidencia para concluir que al menos la mitad de los pacientes tratados con 5-FU para QAs tendrán una resolución del 100% las lesiones, 80% tendrán reducción en el número de lesiones y cerca de 2/3 partes requerirán un nuevo tratamiento al cabo de 1 año.

La calidad de la evidencia que los estudios proveen esta información es pobre. La evidencia de las alternativas de tratamiento comparados con 5-FU son limitadas. La mayoría son estudios pequeños y carecen de mucha información, por ejemplo: la descripción completa de los pacientes que se incluyeron, criterios de inclusión, exclusión, aleatorización, si fue cegado o no, rangos, desviaciones estándar, e intervalos de confianza, motivo por el cual carecen de calidad metodológica.

Existen 2 ensayos clínicos que comparan peeling Jessner mas ácido tricloroacético 35%; sin embargo el tamaño de muestra es insuficiente; no obstante los resultados que se obtienen comparándolo con 5-FU son equiparables (1% de diferencia).

El 5-FU se sigue considerando como tratamiento de primera línea para QAs diseminadas. Como ya se mencionó anteriormente en los estudios realizados, aunque con deficiente calidad metodológica, demuestran la equivalencia en cuanto a resultados se refiere con el 5-FU y el peeling Jessner mas ATA 35%. Sin embargo, este último tiene la ventaja de requerir una sola aplicación, por lo que permitiría una mejor adherencia al tratamiento. En cuanto a efectos secundarios

se refiere ambos tratamientos presentan efectos similares (eritema, ardor, ulceración y costras) los cuales tienen una resolución mas pronta cuando se utiliza peeling Jessner más ATA al 35%.

### **Pregunta de investigación**

¿Existe equivalencia para la desaparición del 100% de lesiones en al menos el 49% de pacientes tratados con peeling Jessner mas Ácido tricloroacético al 35% de aplicación tópica en una sola ocasión comparada con 5-fluorouracilo 5% tópico aplicado 1 vez al día por 6 semanas en el tratamiento de queratosis actínicas faciales múltiples en pacientes de 40 a 100 años?

### **Justificación**

El 5-fluorouracilo ha sido por décadas el tratamiento estándar para las queratosis actínicas. Su eficacia varía alcanzando un máximo de curación de 82% de acuerdo a lo reportado en la literatura, sin embargo, se presentan efectos secundarios como eritema, ardor, sensación de quemazón, dolor, ulceración y costras lo que lleva hasta 5.9% de pacientes a abandonar la terapia antes de la resolución de las lesiones.

En México no existen estadísticas fidedignas de la prevalencia de queratosis actínicas; sin embargo, de acuerdo a estadísticas realizadas en Estados Unidos se estima que el 60% de las personas mayores de 40 años tienen al menos 1 queratosis actínica. En personas de raza blanca la prevalencia de la enfermedad

incrementa 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.

La progresión de una queratosis actínica a carcinoma de células escamosas invasor es muy variable considerándose un rango de 0.1% a 25% por año, en promedio 16% a 10 años y se estima que de 13% a 60% de los carcinomas de células escamosas invasivos se originan de una queratosis actínica.

Después de que la progresión a carcinoma epidermoide ha ocurrido, el riesgo de metástasis se estima en 0.5 a 3.3% lo que puede dar lugar a la muerte del paciente. Un estudio demostró evidencia histológica de que las queratosis actínicas están presentes en el 44% de los carcinomas espinocelulares que han metastatizado.

Las queratosis actínicas son asintomáticas, por lo que generalmente no son motivo de consulta.

Por todo lo anterior es necesario contar con un tratamiento que ofrezca resolución total de las lesiones con el menor número de efectos secundarios y que tal efecto se mantenga a largo plazo con el menor número de recidivas.

## **Hipótesis**

Existe una diferencia menor de 15% para la desaparición del 100% de lesiones en al menos el 49% de pacientes tratados con peeling Jessner mas Ácido tricloroacético al 35% de aplicación tópica en una sola ocasión comparada con 5-fluorouracilo 5% tópico aplicado 1 vez al día por 6 semanas en el tratamiento de queratosis actínicas faciales múltiples en pacientes de 40 a 100 años

## **Objetivos**

### **a) Objetivo general**

Determinar que el peeling Jessner mas ácido tricloroacético a 35% de aplicación única no es inferior al 5-FU 5% aplicado 1 vez al día por 6 semanas para la resolución de 100% de las lesiones en al menos 49% de los pacientes con QAs múltiples faciales de 40 a 100 años de edad.

### **b) Objetivos específicos**

a) Comparar la frecuencia y tipo de reacciones secundarias en el tratamiento de las queratosis actínicas con 5-fluorouracilo 5% y peeling Jessner más ácido tricloroacético al 35%.

b) Analizar los aspectos epidemiológicos de los pacientes estudiados

## **Material y métodos**

**Población de estudio:** pacientes con diagnóstico clínico e histológico de queratosis actínicas faciales múltiples del Centro Dermatológico Pascua de octubre de 2010 a mayo de 2011.

### **Criterios de inclusión**

- 1.-Pacientes de 40 a 100 años de edad.
- 2.-Múltiples queratosis actínicas faciales en promedio 5 con relativa simetría
- 3.- Evolución de las QAs mayor de 1 año
- 4.-Fototipo de Fitzpatrick I, II, III y IV

### **Criterios de exclusión**

- 1.-Inmunosupresión: neoplasias, tratamiento con quimioterapia, VIH y transplantados con terapia de inmunosupresión
- 2.-Aplicación de peeling o 5-FU 3 meses previos al tratamiento
- 3.-Uso de retinoides sistémicos al momento del estudio y 3 meses antes
- 4.-Uso de cámara de bronceado 15 días previos al estudio
- 5.-Mujeres lactando
- 6.-Mujeres embarazadas
- 7.-Alergia a 5-Fluorouracilo o alguno de los componentes del peeling

- 8.- Pacientes con dermatosis donde se rompe el mecanismo protector contra las RUV como el xeroderma pigmentoso y el albinismo oculocutáneo.
- 9.- Queratosis actínicas que presenten induración, inflamación, diámetro de 1 cm, crecimiento rápido, sangrado, eritema y ulceración.
- 10.- Pacientes con exposición directa al sol por motivos laborales
- 11.- Antecedentes de hiperpigmentación o hipopigmentación postinflamatoria de difícil resolución
- 12.- Cicatrización queloide en cara
- 13.- Cirugía facial en los últimos 3 meses
- 14.- Tratamiento con medicamentos fotosensibilizantes
- 15.- Fototipo V, VI y VII de Fitzpatrick
- 18.- Pacientes con diabetes mellitus sin control adecuado
- 19.- Queratosis actínicas hipertróficas
- 20.- Pacientes que vivan solos y no se encuentren en facultades mentales adecuadas para realizar el tratamiento
- 21.- Pacientes que refirieron explícitamente no poder asistir a sus citas de control

## **Criterios de retirada de la intervención**

1.-Enfermedad sistémica que requiera hospitalización

## **Tamaño de muestra**

$$n= 2(Z\alpha+ZB)^2[(p)(q)]/d^2$$

$$n=2(1.645+0.842)^2[(0.75)(0.25)]/(0.15)^2$$

$$n= 19 + 20\% = 22 \text{ pacientes}$$

n= tamaño de muestra

$$Z \alpha=1.645$$

$$Z \beta= 0.842$$

P= proporción que se espera en el grupo control

D= diferencia máxima entre la efectividad de ambos tratamientos que se tolerará para concluir que son equivalentes (15%= 0.15)

Porcentaje promedio de desaparición de las lesiones con 5-FU 5% 75%

## **Muestreo**

No probabilístico de casos consecutivos

## **Diseño del estudio**

Ensayo clínico controlado

## **Variables (cuadro 14)**

### **a) Variable independiente**

Tratamiento con 5-FU 5% crema aplicado 1 vez al día por 6 semanas

Peeling Jessner mas ATA 35% dosis única

### **b) Variable dependiente**

Resolución de queratosis actínicas

Efectos secundarios

### **c) Variables sociodemográficas**

Edad, sexo, ocupación, lugar de residencia, número de lesiones, tratamientos previos.

## Definición de variables

**Cuadro 14**

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medición
<b>Variables sociodemográficas</b>					
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido una persona	Se preguntará por los años cumplidos	Cuantitativa discreta	Numérica	Años
<b>Sexo</b>	Condición orgánica para designar hombre o mujer	Se observarán las características fenotípicas propias de cada sexo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Masculino=M Femenino=F
<b>Fototipo</b>	Características fenotípicas determinadas por el color de ojos, cabello y piel y la respuesta cutánea a la exposición solar	Mediante la exploración física se determinarán las características fenotípicas y se interrogará acerca de la respuesta cutánea a la exposición solar	Cualitativa	Nominal	I, II, III, IV, V, VI y VII
<b>Ocupación</b>	Profesión carrera técnica u oficio al que se ha dedicado la persona en el transcurso de su vida	Se preguntará por las diferentes profesiones, carreras técnicas u oficios que ha tenido la persona en el transcurso de su vida	Cualitativa	Nominal dicotómica	Al aire libre Bajo techo
<b>Lugar de residencia</b>	Sitio geográfico donde actualmente radica el paciente y donde ha radicado a lo largo de su vida	Se interrogará por sitio geográfico donde act. reside y si los hubiera diferentes sitios a lo largo de la vida	Cualitativa	Nominal	1=Distrito Federal 2=Estado de México 3= Otros estados

<b>Pasatiempo</b>	Diversión y entretenimiento en que se pasa el rato	Se preguntará por las actividades de diversión y entretenimiento en que se pasa el rato a lo largo de la vida	Cualitativa	Nominal politómica	1= Al aire libre 2= Bajo techo
<b>Cantidad de lesiones</b>	Número de queratosis actínicas	Se contabilizarán todas las QAs faciales	Cuantitativa	Numérica	Números enteros
<b>Tratamientos previos</b>	Medios o prácticas reconocidas por la ciencia médica para el tratamiento de las Qas utilizadas 3 meses previos y hasta un día antes de ingresar al estudio	Se interrogará acerca de los tratamientos empleados	Cualitativa	Nominal politómica	Cirugía y electrocoagulación Criocirugía Terapia fotodinámica Imiquimod 5-fluorouracilo Retinoides tópicos y sistémicos Diclofenaco tópico Peelings medios: Jessner + ATA 35% Ácido salicílico+ ATA 35% Ácido glicólico + ATA 35% Dermoabrasión Masoprocol Ácido salicílico IFN alfa 2b

<b>Variables de resultado</b>					
<b>Efectos secundarios</b>	Consecuencia indirecta, desfavorable o indeseable del uso de un medicamento o terapia	Se interrogará por la presencia de ardor, prurito, costras, fisuras, eritema, cicatrices, excoriaciones, exulceraciones hiperpigmentación, hipopigmentación y se mediran	Cualitativa	Ordinal	Presente o ausente
<b>Ardor</b>	Sensación de quemadura	Se preguntará acerca de la sensación de quemadura en el sitio de aplicación del tratamiento	Cualitativa Escala visual	Ordinal	0= ausente 1-3= leve 4-6= moderada 7-9= severa
<b>Eritema</b>	Coloración rojiza de la piel por vasodilatación y congestión vascular	Se interrogará acerca de la presencia de enrojecimiento en el sitio de aplicación del tratamiento	Cualitativa Escala visual	Ordinal	0= ausente 1-3= leve 4-6= moderada 7-9= severa
<b>Prurito</b>	Sensación de comezón	Se cuestionará acerca de la sensación de comezón en el sitio de aplicación del tratamiento	Cualitativa Escala visual	Ordinal	0= ausente 1-3= leve 4-6= moderada 7-9= severa
<b>Fisura</b>	Pérdida de continuidad de la piel	Se preguntará acerca de la pérdida de continuidad de la piel en el sitio de aplicación del tratamiento	Cualitativa Escala visual	Nominall	1= presente 2= ausente

<b>Exulceración</b>	Erosión superficial	Se preguntará acerca de la presencia de erosiones superficiales en el sitio de aplicación del tratamiento	Cualitativa Escala visual	Nominal	1= presente 2= ausente
<b>Costra</b>	Exudado que se seca puede ser melicérica, sangüínea o hemática	Se cuestionará acerca de la presencia de costras en el sitio de aplicación del tratamiento	Cualitativa	Nominal	1= presente 2= ausente
<b>Hiperpigmentación</b>	Incremento de melanina que produce coloración oscura	Se interrogará acerca de oscurecimiento de la piel en el sitio de aplicación del medicamento	Cualitativa Escala visual	Nominal	1= presente 2= ausente
<b>Hipopigmentación</b>	Disminución o ausencia de melanocitos que produce pérdida o disminución del color de la piel	Se interrogará acerca de la pérdida o disminución del color de la piel en el sitio de aplicación del medicamento	Cualitativa	Nominal	1= presente 2= ausente
<b>Cicatrices postratamiento</b>	Sustitución de las lesiones por colágena	Se buscarán mediante la exploración física cicatrices donde anteriormente hubo lesiones	Cualitativa	nominal	1= presente 2= ausente
<b>Impetiginización</b>	Sobreinfección bacteriana	Se preguntará acerca de costras melicéricas en el sitio de aplicación del medicamento	Cualitativa	Nominal	1= Presente 2= ausente

<b>Índice de severidad</b>	Intensidad de los efectos secundarios	Se multiplicará la frecuencia del efecto secundario por la escala de severidad (1-3 leve, moderado o severo)	Cuantitativa	0/9 y 0/8	Numérico
<b>Efectividad</b>	Capacidad para lograr un efecto deseado	Se valorará con la resolución del 100% total de las QAs, disminución en el número de lesiones y porcentaje	Cuantitativa	Numérica	Expresada en porcentaje y número
<b>Variables de intervención</b>					
<b>5-fluorouracilo 5%</b>	Antimetabolito	Aplicación por la noche por 6 semanas en el área afectada	cuantitativa	Numérica	Número de lesiones que desaparecen con el tratamiento
<b>Peeling Jessner</b>	Mezcla de resorcina, ácido salicílico y ácido láctico a partes iguales	Aplicación única en toda la superficie afectada	cuantitativa	Numérica	Número de lesiones que desaparecen con el tratamiento
<b>ATA al 35%</b>	Ácido en solución acuosa que ocasiona desnaturalización de proteínas	Aplicación única en toda la superficie afectada	cuantitativa	Numérica	Número de lesiones que desaparecen con el tratamiento

## Recursos

- Efudix en crema al 5%, el cual comprará el paciente.
- Peeling Jessner mas ATA al 35% el cual será proporcionado por el investigador.
- Cámara fotográfica digital Panasonic alta definición de 12 megapixeles con lente de 32 mm.

- Consumibles: guantes estériles, jeringas, torundas alcoholadas, equipo para biopsia.

## **Descripción general del estudio**

Explicación amplia acerca de la patología y de los objetivos del estudio. Se les solicitó que firmaran una hoja de consentimiento informado, en caso de no saber escribir y/o leer se pidió a un tutor o familiar que realizara dicho trámite en representación y se colocó la huella digital del paciente.

Se realizó una historia clínica completa con especial énfasis en antecedentes personales patológicos sobre todo de inmunosupresión que pudieran excluir al paciente de participar en el estudio, así como antecedente de alergias a medicamentos, sobre todo a aquellos contenidos en los tratamientos a utilizar.

Se cuestionó acerca de la evolución de las queratosis actínicas, aplicación de tratamientos previos, tiempo de utilización y su respuesta, así como el tiempo de haberlos suspendido antes de iniciar este estudio (período de lavado mínimo de 3 meses)

A través de la exploración física se determinó el fototipo del paciente y se contabilizaron las QAs faciales las cuales se registraron en un diagrama de cara tanto del lado derecho como del izquierdo antes de iniciar el tratamiento. Se realizó toma de biopsia de la lesión más característica de hemicara derecha e

izquierda. Una vez seleccionados los pacientes se inició la aplicación de los tratamientos: 5-fluorouracilo 5% en la mitad derecha de la cara el cual será aplicado por el paciente en su domicilio por 6 semanas y registrará en un diario las aplicaciones realizadas cada día con la mayor honestidad posible y peeling Jessner + ATA 35% en la mitad izquierda aplicado por el investigador en el consultorio en dosis única. Para la aplicación del peeling se llevará a cabo la siguiente técnica:

- 1.- Aseo facial con alcohol, esperar a que se disperse el vapor.
- 2.- Proteger comisuras labiales y pliegues nasogenianos con Cold cream
- 3.- Protección de ojos con gasas húmedas
- 4.- Aplicación de peeling Jessner con pincel en cara por unidades cosméticas, esperar de 2 a 3 minutos hasta observar blanqueamiento.
- 5.- Sobre el peeling Jessner aplicación de ATA al 35% por unidades cosméticas con isopo hasta observar escarcha de nivel 3, diluir con alcohol y posteriormente aplicación de crema emoliente.
- 6.- Aplicación de protector solar

En caso de que se presenten y para mejorar las molestias de los efectos adversos se prescribió subacetato de calcio y sulfato de aluminio en fomentos y de ser necesario suspensión del tratamiento por máximo 1 semana.

Se realizó un seguimiento a la semana, 3 semanas, 6 semanas y 1 mes posterior al finalizar el tratamiento para valorar los efectos adversos y la respuesta al

mismo, datos que serán registrados en un formato ya establecido. Los efectos adversos serán evaluados mediante escala visual análoga en cada consulta.

El seguimiento del paciente incluye control iconográfico siempre a la misma distancia y tomando una lesión de control. Mejoría clínica evaluada por el investigador que aplicó el tratamiento y 1 independiente.

### **Consideraciones éticas**

Se obtendrá un consentimiento informado de cada paciente una vez que se dió una explicación amplia y detallada de la patología, los procedimientos a realizar y los efectos adversos de cada tratamiento; así como de la finalidad del estudio.

A Aquellos pacientes que no presentaron una mejoría se les ofreció una alternativa de tratamiento de acuerdo al caso.

Se realizarán las siguientes consideraciones éticas de acuerdo a la Ley General de Salud:

## **Título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos**

### **Capítulo I disposiciones comunes**

#### **Artículo 13**

En el estudio prevalecerá el criterio de respeto a la dignidad, a la protección de sus derechos y bienestar del paciente.

#### **Artículo 14**

- I.- La investigación se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen.
- II.- Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.
- III.- Se realizará sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.
- IV.- Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles.
- V.- Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que el reglamento señala.
- VI.- Deberá ser realizada por profesionales de la salud, con conocimiento y experiencia para cuidar de la salud del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.
- VII.- Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad.

VIII.- Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud.

#### **Capítulo IV**

De la investigación en mujeres embarazadas, puerperio y lactancia.

II.- Embarazo. Es el período comprendido desde la fecundación del óvulo (evidencia por cualquier signo o síntoma presuntivo de embarazo, como suspensión de menstruación o prueba positiva del embarazo médicamente aceptada) hasta la expulsión o extracción del feto y sus anexos.

#### **Título tercero**

**De la investigación de nuevos recursos profilácticos, de diagnósticos, terapéuticos y rehabilitación.**

#### **Capítulo III De la investigación de otros nuevos recursos**

Se entiende por investigación de nuevos recursos a procedimientos físicos, químicos o quirúrgicos de tratamiento en el caso de esta investigación que se realicen en los seres humanos.

**Artículo 73.** Toda investigación deberá contar con la autorización de la Secretaría.  
Información a presentar:

I.- Fundamentos científicos, información sobre la experimentación previa realizada en animales o laboratorio.

II.- Estudios previos de investigación clínica.

### **Manejo de riesgos**

En caso de presentarse efectos adversos como eritema, ardor, exulceraciones, se indicó la suspensión del tratamiento por 1 semana y fomentos con acetato de calcio y sulfato de aluminio para eliminar las costras. Si se presentara impetiginización se administra antibiótico tópico o sistémico de acuerdo a la severidad del caso.

En todos los casos se dio seguimiento estrecho.

### **Manejo estadístico propuesto**

Las variables sociodemográficas se describieron con medidas de tendencia central y de dispersión y para contrastar la hipótesis establecida se utilizó la prueba T student para grupos pareados y en las variables ordinales utilizamos la  $\chi^2$  (chi cuadrada), los resultados se expresaron en tablas, gráficas de barra y de pastel.

### **Curación clínica**

Se valoró la curación de las lesiones en base a la disminución en el número de las mismas con respecto al conteo inicial y a las 6 semanas. Se consideró curación total en los pacientes en quienes se resolvieron el 100% de las QAs.

% de mejoría= lesiones que cedieron/lesiones iniciales x 100

## **Efectos adversos**

Se asignó una puntuación para cada efecto adverso de acuerdo a escala visual análoga aplicada en cada visita y al final se obtuvo un promedio por cada manifestación por paciente.

Categorías de severidad: 0= ausente, 1= leve (1-3), 2= moderada (4-6), 3= severa (7-9).

Se calculó un índice de severidad multiplicando la puntuación de acuerdo a la escala de severidad (1-3) por el número de pacientes escala.

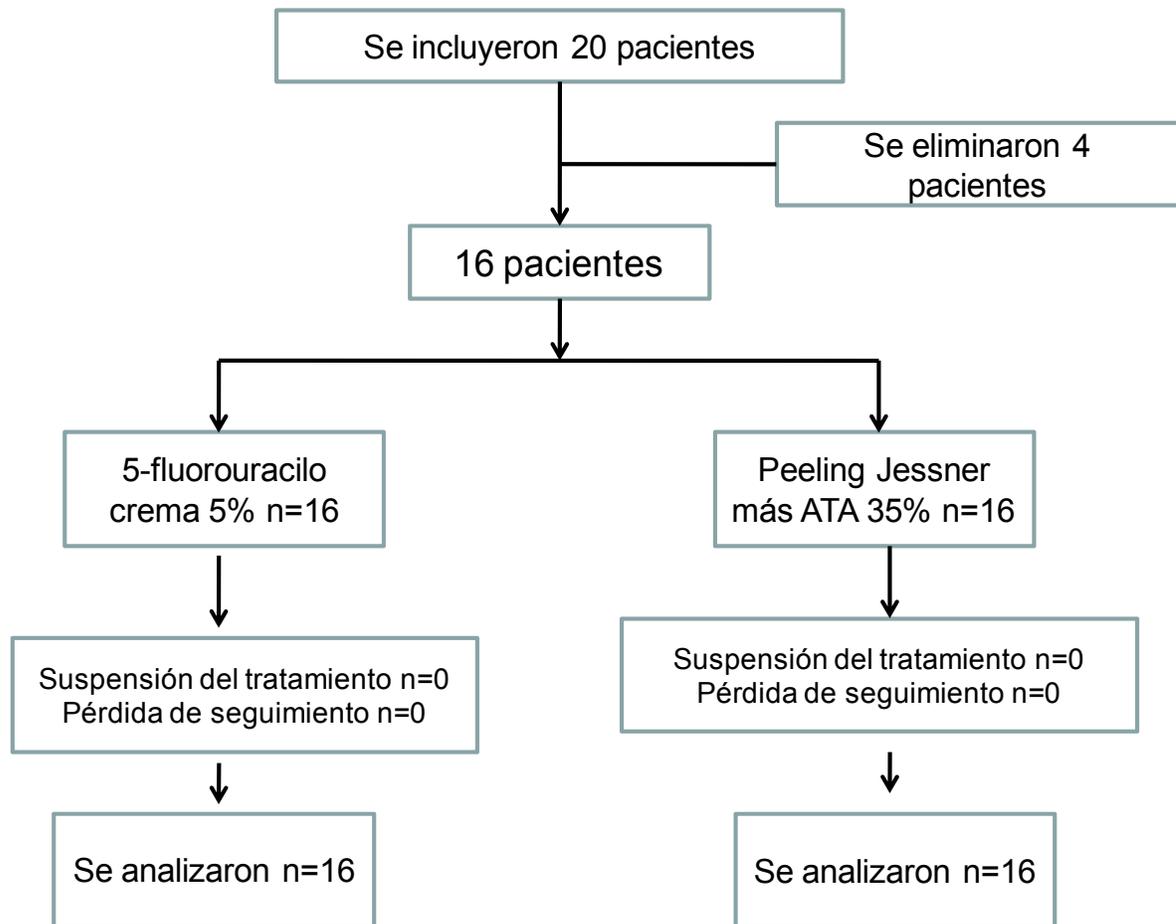
## **RESULTADOS**

En el presente estudio se incluyeron 20 pacientes. Cuatro pacientes abandonaron el protocolo; 3 por causa desconocida y 1 por enfermedad sistémica. Por lo tanto, se estudiaron 16 pacientes en total.

A cada paciente le fue aplicado 5-fluorouracilo 5% (estándar de oro) en la mitad derecha de la cara durante 6 semanas, en la mitad izquierda de cara se aplicó un peeling medio de Jessner mas ATA 35% dosis única de tal forma que el paciente fuese su propio control.

Se completó el seguimiento de los 16 pacientes.

### Algoritmo 1



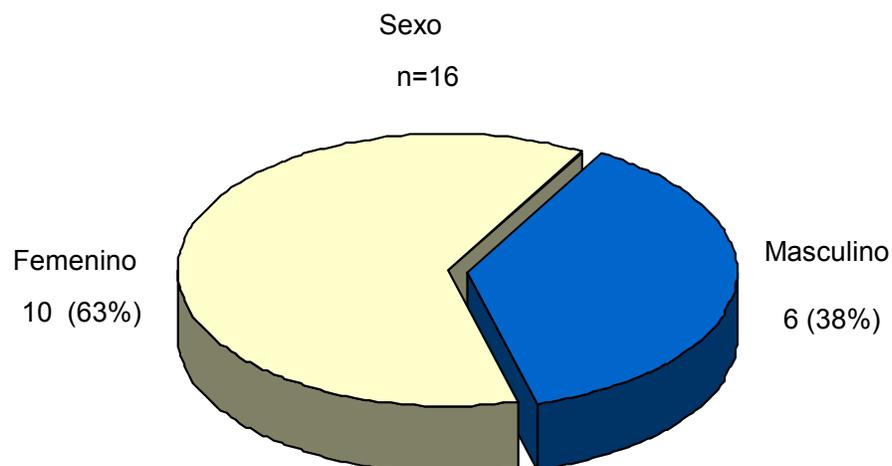
## CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

### Sexo

Se observó un predominio del sexo femenino casi del doble. Tabla 1 Gráfica 1

Tabla 1.- Distribución por sexo

Sexo	Casos	%
Masculino	6	38%
Femenino	10	63%
Total	16	100%



Fuente: Consulta externa del CDP

Gráfi

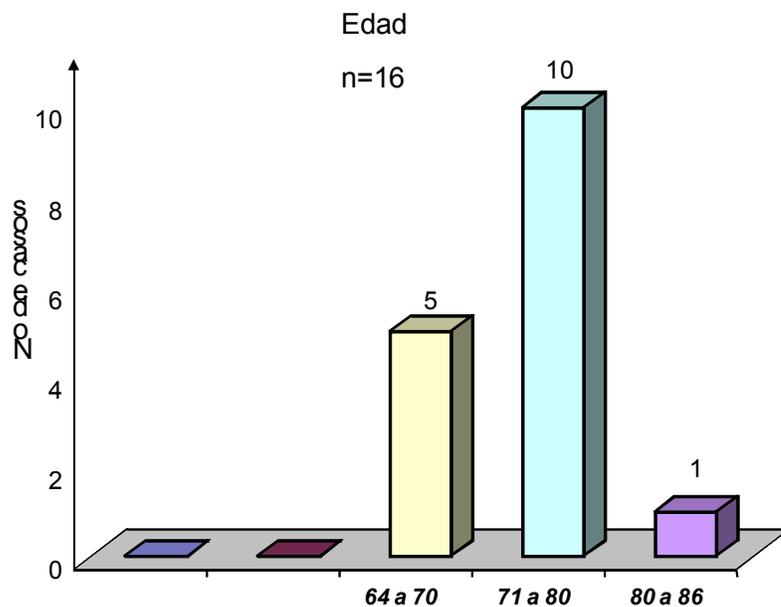
ca 1.- Distribución por sexo

## Edad

Diez pacientes (64%) tenían una edad entre 71 a 80 años. Tabla 2 Gráfica 2

**Tabla 2.- Distribución por edad (años)**

Edad	Descripción	%
64 a 70	5	29%
71 a 80	10	64%
80 a 86	1	7%
Mínimo - Máximo	64 – 86	
Promedio – DS	72.75 ± 5.99	
Q 25	66.75	
Q 50	74.5	
Q 75	75.25	



Fuente: Consulta externa del CDP

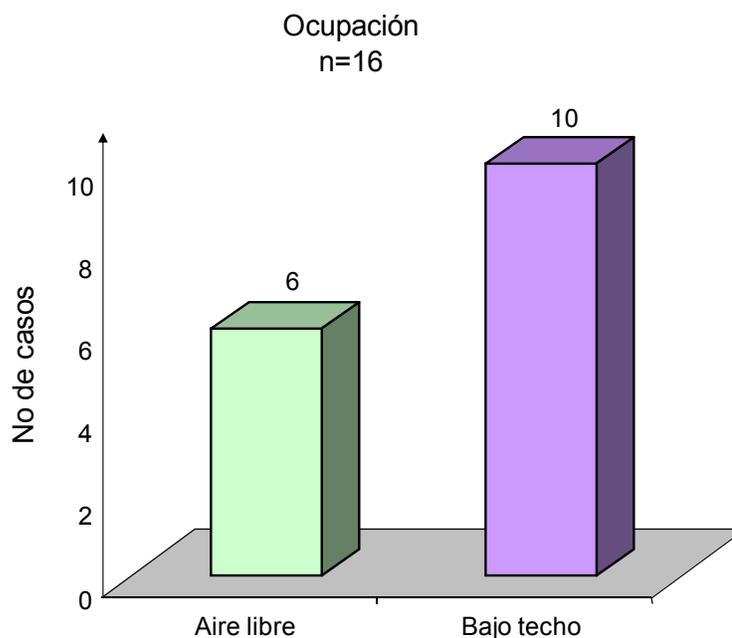
**Gráfica 2.- Distribución por edad (años)**

## Ocupación

La ocupación más frecuente fue bajo techo (63%) ya que más de la mitad de los pacientes fueron mujeres amas de casa. Tabla 3 Gráfica 3

**Tabla 3.- Distribución por ocupación**

Descripción	Casos	%
Aire libre	6	38%
Bajo techo	10	63%
Total	16	100%



Fuente: Consulta externa del CDP

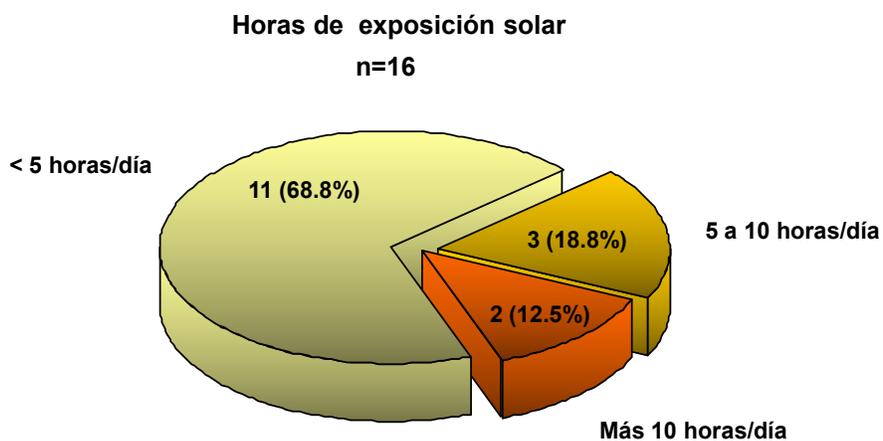
**Gráfica 3.- Distribución por ocupación**

### Horas de exposición solar

El tiempo promedio de exposición solar fue menor de 5 horas al día (68.8%). Tabla 4 Gráfica 4.

**Tabla 4.- Distribución por tiempo de exposición solar**

Horas de exposición solar	Casos	%
< 5 hrs/día	11	68.8%
5 a 10	3	18.8%
> 10	2	12.5%



*Fuente: Consulta externa del CDP*

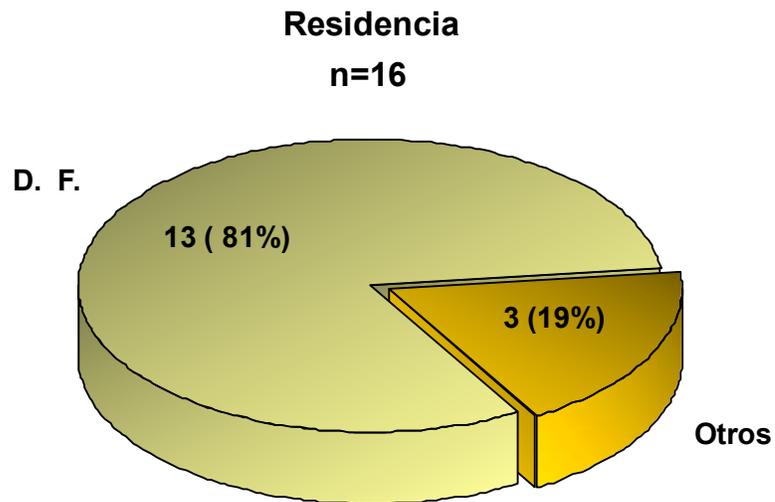
**Gráfica 4.- Distribución por tiempo de exposición solar**

## Residencia

El 81% de los pacientes fueron residentes del Distrito Federal. Tabla 5 Gráfica 5

**Tabla 5.- Distribución por lugar de residencia**

Descripción	Casos	%
D.F.	13	81%
Estado de México	0	0%
Otros	3	19%
Total	16	100%



*Fuente: Consulta externa del CDP*

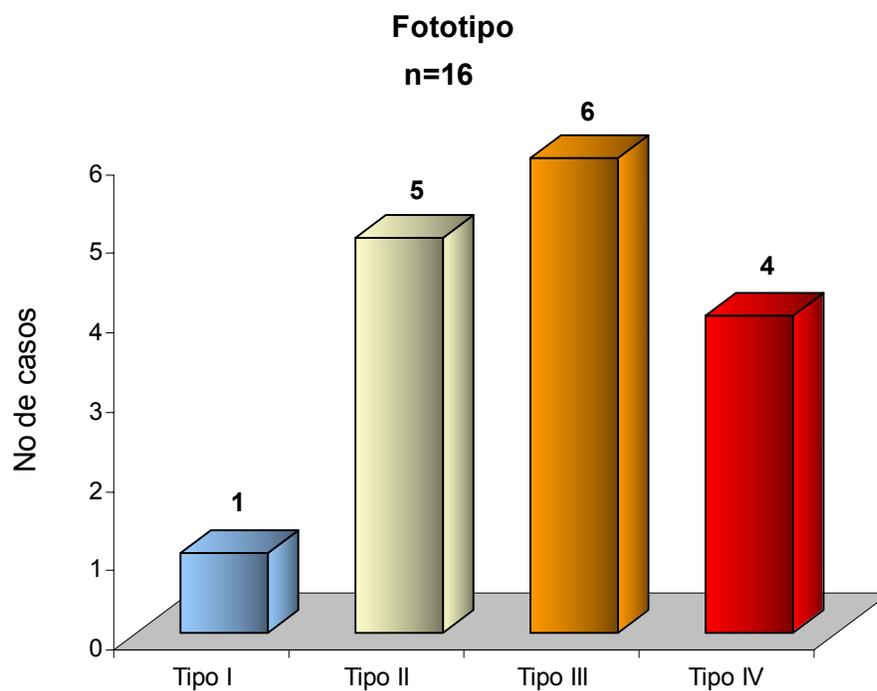
**Gráfica 5.- Distribución por lugar de residencia**

## Fototipo

El 68.8% de los pacientes fueron fototipo de Fitzpatrick entre II y III. Tabla 6 Gráfica 6

**Tabla 6.- Distribución por fototipo de Fitzpatrick**

Descripción	Casos	%
Tipo I	1	6.3%
Tipo II	5	31.3%
Tipo III	6	37.5%
Tipo IV	4	25.0%
Total	16	100.0%



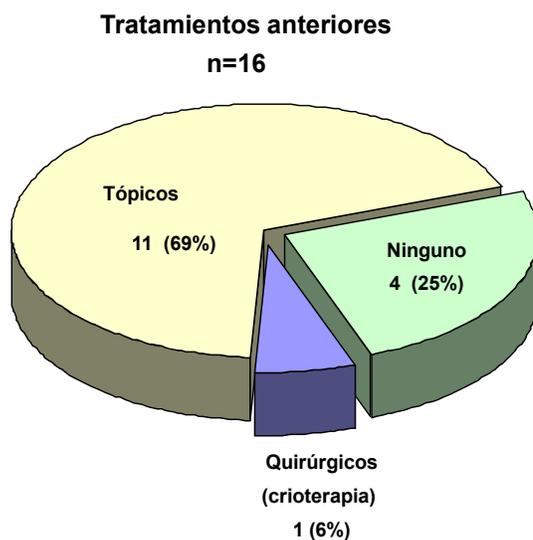
**Gráfica 6.- Distribución por fototipos de Fitzpatrick**

### Tratamientos previos

De todos los tratamiento empleados previamente, los clasificados como no quirúrgicos y de estos el 5 fluorouracilo 5% crema ocuparon el primer lugar con 68.8%. Tabla 7 Gráfica 7

**Tabla 7.- Tratamientos empleados por los pacientes previo al estudio**

Descripción	Casos	%
Qx (crioterapia)	1	6.3%
No Qx (tópicos)	11	68.8%
Ninguno	4	25.0%
Total	16	100.0%



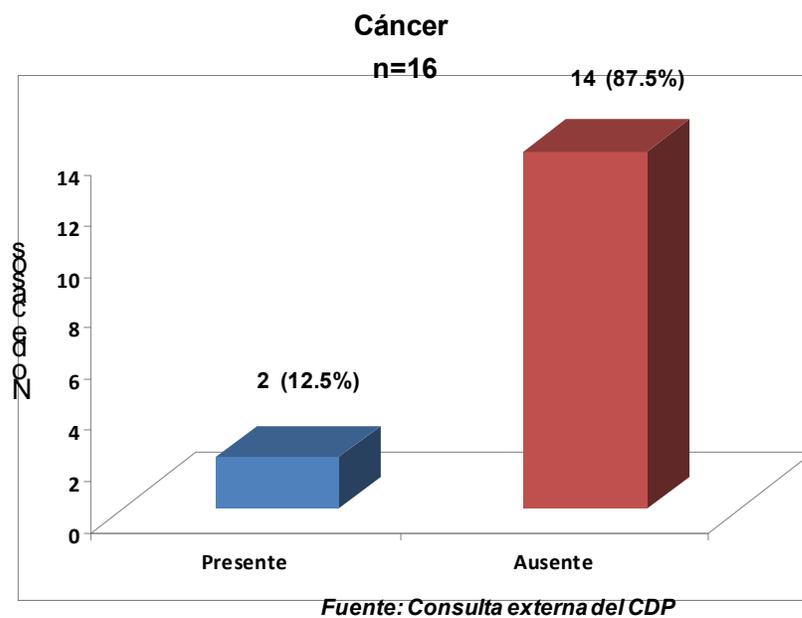
**Gráfica 7.- Tratamientos empleados por los pacientes previo al estudio**

### Antecedentes familiares de cáncer de piel no melanoma

2 (12.5%) de los pacientes tuvieron antecedentes familiares de cáncer de piel no melanoma. Tabla 8 Gráfica 8.

**Tabla 8.- Antecedentes familiares de cáncer de piel no melanoma**

Descripción	Casos	%
Presente	2	12.5%
Ausente	14	87.5%
Total	16	100%



**Gráfica 8.- Antecedentes familiares de cáncer de piel no melanoma**

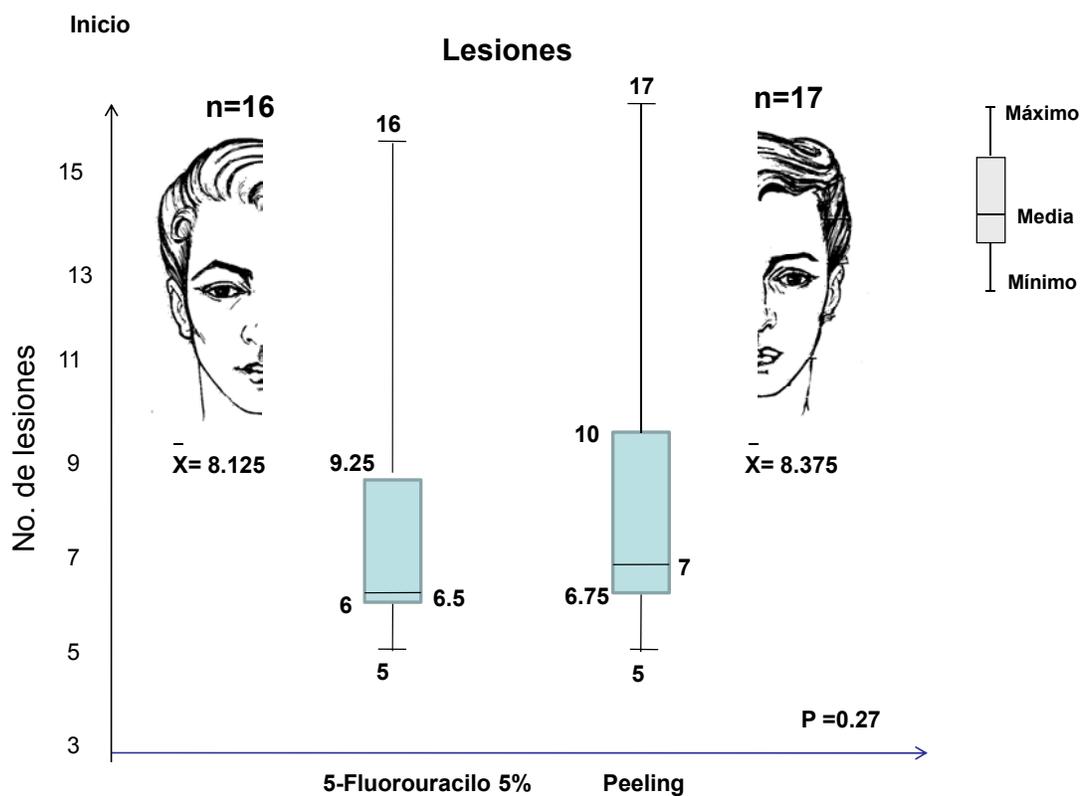
### Número de queratosis actínicas

Se cuantificaron las lesiones en cada lado de la cara del mismo paciente. Del lado derecho (5-fluorouracilo 5%) presentaron de 5 a 16 queratosis actínicas con un promedio de 6.5; en el lado izquierdo (peeling Jessner más ATA 35%) se presentaron de 5 a 17 queratosis actínicas con un promedio de 7. Al comparar ambos grupos podemos notar que son homogéneos en cuanto a cantidad de queratosis actínicas que presentaban. Tabla 9, Gráfica 9

**Tabla 9.- Distribución de la cantidad de queratosis actínicas en los pacientes**

Lesiones	5-Fluorouracilo 5%	Peeling Jessner más ATA35%
Mínimo - Máximo	5 – 16	5 – 17
Q 25	6	6.75
Q 50	6.5	7
Q 75	9.25	10
Promedio – DS	8.125 <sub>±</sub> 3.36	8.375 <sub>±</sub> 3.22

T student (P=0.27)



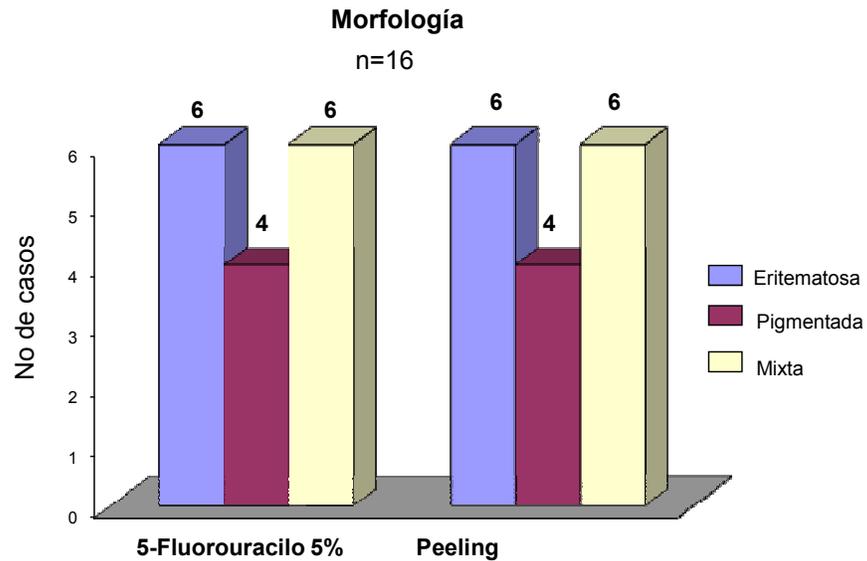
Gráfica 9.- Distribución de la cantidad de queratosis actínicas en grupo del lado derecho (5-fluorouracilo 5%) y lado izquierdo (peeling Jessner más ATA 35%)

## Morfología

Predominaron las lesiones con morfología eritematoescamosa e infiltrada características morfológicas sugestivas de queratosis actínicas. Tabla 11 Gráfica 11

**Tabla 10.- distribución de las queratosis actínicas de acuerdo a la morfología**

Morfología	5-Fluorouracilo 5%	Peeling
Eritematoescamosa		
infiltrada	4	4
Pigmentada	6	6
Mixta	6	6



Fuente: Consulta externa del CDP

**Gráfica 10.- Distribución de las queratosis actínicas de acuerdo a su morfología.**

## EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

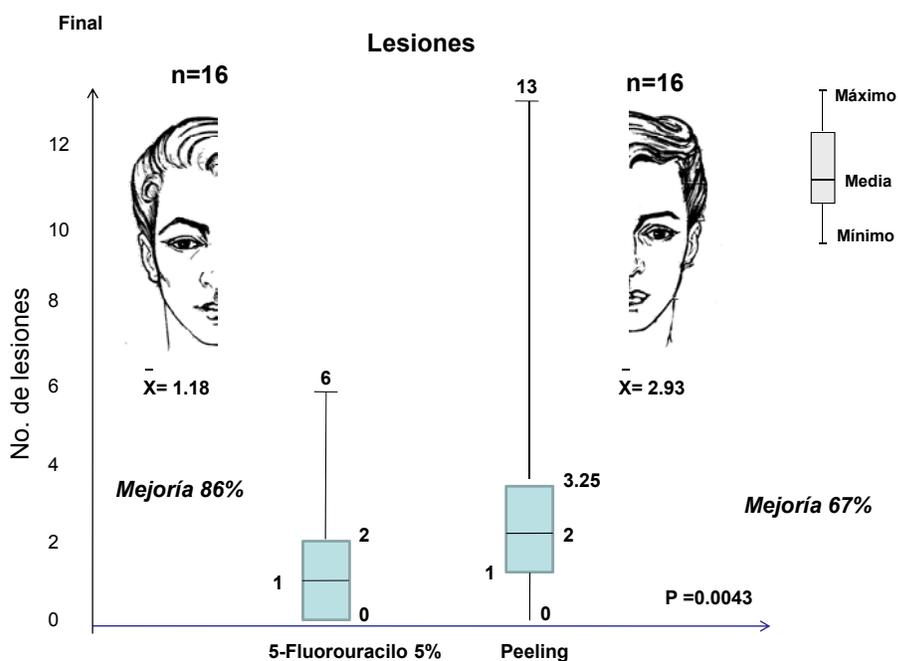
### Mejoría

Al finalizar el tratamiento, el grupo de 5-fluorouracilo 5% obtuvo el porcentaje de mejoría más alto. Tabla 11 Gráfica 11

**Tabla 11.-Representación de la mejoría de las lesiones**

	5-Fluorouracilo 5%	Peeling
Mínimo –Máximo	0 – 6	0 – 13
Cuartil25	0	1
Cuartil50	1	2
Cuartil75	2	3.25
Promedio DS	1.18 ± 1.6	3 ± 3.2
% de mejoría	86%	67%

T student (P= 0.0043) Diferencia 19%



**Gráfica 11.- Representación de la mejoría de las lesiones**

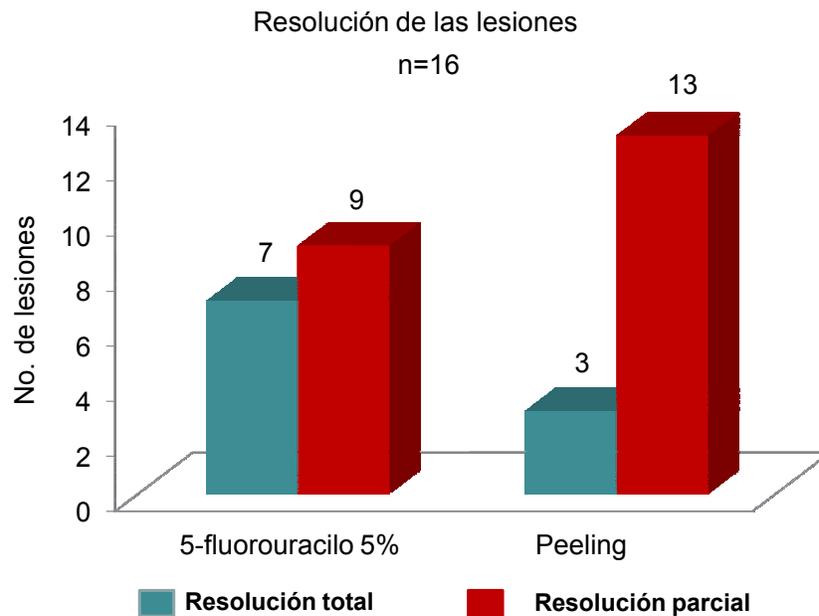
### Resolución de 100% de las lesiones

El grupo de 5-fluorouracilo 5% mostró una curación de 100% (43.75%) 7 pacientes en cambio el grupo del peeling Jessner más ATA 35% mostró una curación de 100% en 3 pacientes (18.75%). Tabla 12 Gráfica 12

**Tabla 12.- Pacientes que presentaron una curación del 100%**

	5-Fluorouracilo	Peeling	RR	*p
Resolución total	7	3	1.77	0.12
Resolución parcial	9	13		

\*Chi<sup>2</sup>



**Gráfica 12.- Pacientes que presentaron una curación del 100%**

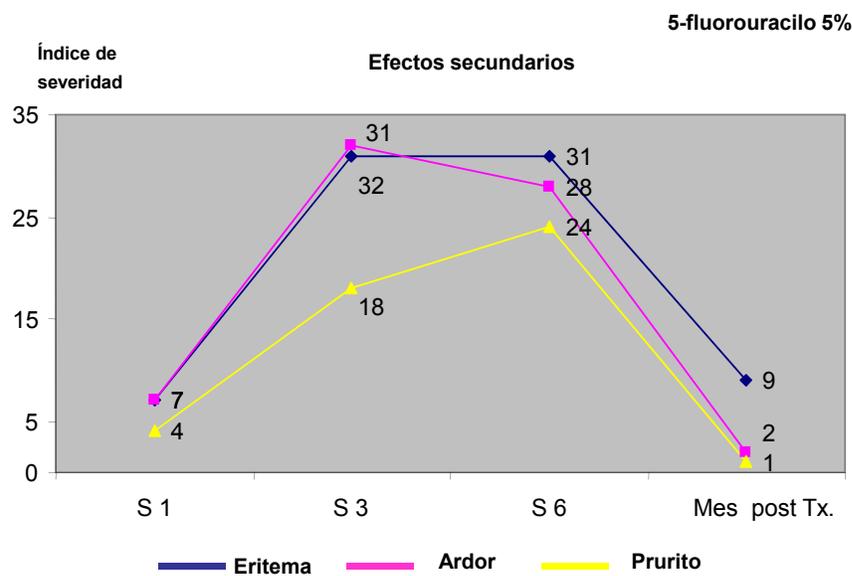
## EFFECTOS SECUNDARIOS

El grupo de 5-fluorouracilo 5% obtuvo las puntuaciones más altas con respecto a la intensidad del ardor, eritema y prurito. Tabla 13 Gráfica 13.1 y 13.2

**Tabla 13.- Representación de la intensidad de eritema, ardor y prurito**

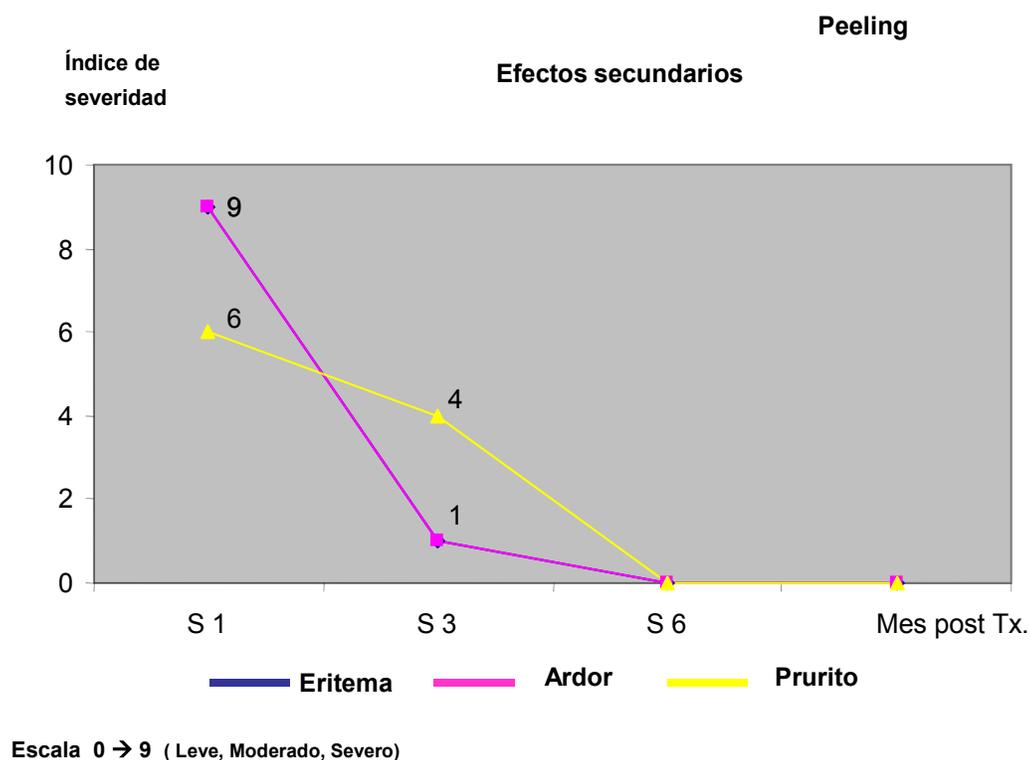
Periodo	5-fluorouracilo 5%			Peeling		
	Eritema	Ardor	Prurito	Eritema	Ardor	Prurito
Semana 1	7	7	4	9	8	6
Semana 3	26	28	16	0	0	0
Semana 6	27	22	23	0	0	0
Mes post Tx	8	2	1	0	0	0

\* Esc. 0 → 9 (Leve, Moderado, Severo)



Escala 0 → 9 (Leve, Moderado, Severo)

**Gráfica 13.1- Representación de la intensidad de eritema, ardor y prurito**



**Gráfica 13.2- Representación de la intensidad de eritema, ardor y prurito**

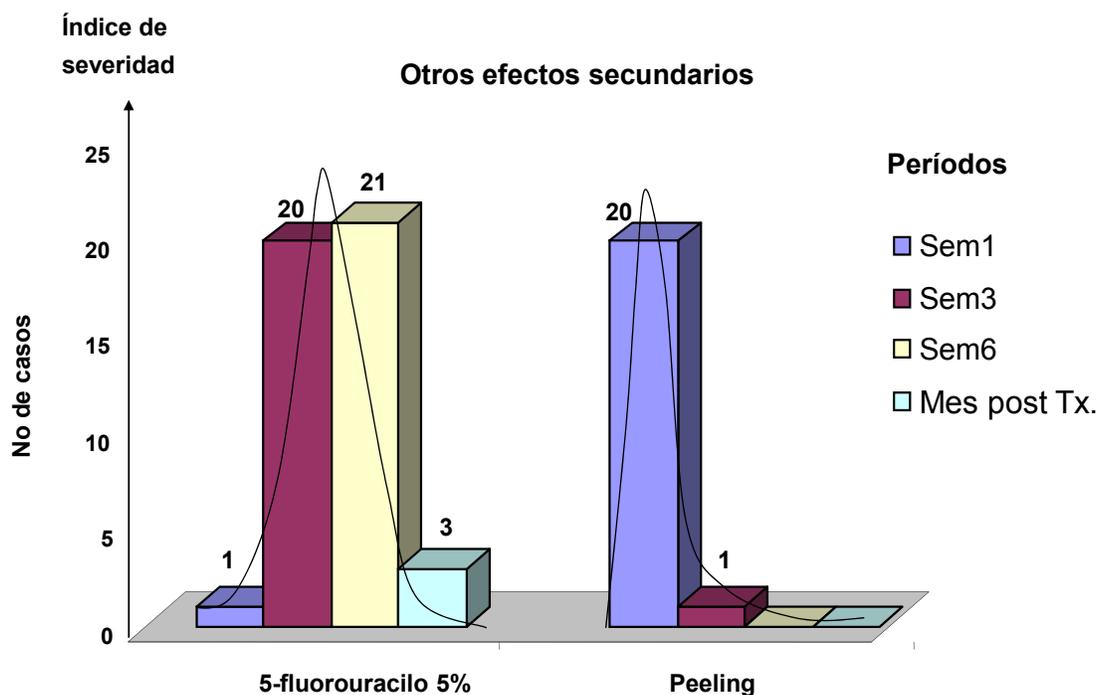
**OTROS EFECTOS SECUNDARIOS:** ulceración, fisuras, costras, escamas, cicatrices hiperpigmentación e hipopigmentación,

Cabe mencionar que el grupo tratado con 5-fluorouracilo mostró una mayor frecuencia de efectos secundarios principalmente fisuras y costras con picos máximos entre las 3ra y 6ta semanas. El grupo de peeling presentó la mayoría de efectos secundarios en la primer semana ya que sólo fue una aplicación Tabla 14, Gráfica 14

**Tabla 14.- Representación de otros efectos secundarios**

	5-Fluorouracilo 5%	Peeling
Semana 1	<b>1</b>	<b>20</b>
Semana 3	<b>20</b>	<b>1</b>
Semana 6	<b>21</b>	0
Mes post Tx	3	0

Escala 0 → 8 (Ulceración, Fisuras, Costras, Escamas, Cicatrices Hiperpigmentación, Hipopigmentación, otras)



Escala 0 → 8 (Ulceración, Fisuras, Costras, Escamas, Cicatrices Hiperpigmentación, Hipopigmentación, otras)

**Gráfica 14.- Representación de otros efectos secundarios**

## **DISCUSIÓN, CONCLUSIÓN Y COMENTARIOS**

## **Discusión**

Los dos grupos estudiados fueron homogéneos en cuanto a edad, sexo, topografía y número de queratosis actínicas lo cual permitió establecer comparaciones evitando sesgos que modificaran los resultados.

En nuestro estudio se puede constatar lo reportado en la literatura ya que 64% de los pacientes se encontraban entre los 71 a 80 años, edad en la que se observa una frecuencia mayor de queratosis actínicas.

Si bien es cierto que las queratosis actínicas son más frecuentes en aquellas personas expuestas a la radiación ultravioleta, la mayoría de nuestros pacientes realizaban actividades bajo techo, esto lo explica el hecho de que más del 50% fueron mujeres amas de casa.

En el Centro Dermatológico Pascua se atienden pacientes de todas las regiones de la república; el 81% de los pacientes incluidos en este estudio residían en el Distrito Federal y el resto en zonas aledañas que permitieran llevar un seguimiento adecuado.

La morfología de las QAs es una neoformación eritematoescamosa e infiltrada dato que ayuda a la identificación clínica. Algunas QAs actínicas se pigmentan sobre todo en pacientes de piel oscura.

La efectividad del tratamiento expresada en términos de mejoría fue 19% mayor en el grupo de 5-Fluorouracilo al 5% que en el grupo tratado con el peeling lo cual no fue estadísticamente significativo ( $p=0.0043$ ).

En relación a la resolución total (100%) de las lesiones, en el grupo de 5-fluorouracilo fue 25% mayor (7 pacientes de este grupo contra 3 del grupo del peeling) lo cual fue estadísticamente significativo.  $P=0.12$  RR 1.77

Los efectos secundarios más frecuentes para el grupo de 5-fluorouracilo fueron eritema y ardor con índice máximo de severidad de 27 para eritema en la semana 6 y 28 para ardor en la semana 3.

El grupo del peeling tuvo un índice de severidad para eritema y ardor de 9 y 8 respectivamente en la primer semana, principalmente al momento de aplicación del peeling.

En cuanto a otros efectos secundarios las fisuras y costras tuvieron un índice de severidad máximo de 21 en la semana 6 en el grupo de 5-fluorouracilo, mientras que en el grupo del peeling las escamas alcanzaron un índice de severidad máximo en la primer semana ya que sólo se realizó una aplicación.

A pesar de los efectos secundarios todos los pacientes tuvieron adherencia al tratamiento.

## **Conclusiones**

Se observó que el 5-fluorouracilo tuvo mayor efectividad en cuanto a la resolución de las QAs comparado con el peeling Jessner más ATA 35%. Hubo una mayor frecuencia y severidad de efectos secundarios comparados con el peeling Jessner mas ATA 35%.

## **Comentario**

Es necesario realizar más estudios con mayor número de pacientes para corroborar nuestro resultado y evaluar la recidiva a ambos tratamientos ya que hay 2 estudios reportados donde sugieren que ambos tratamientos son equivalentes.

El peeling se puede considerar como una alternativa para aquellos pacientes que no pueden realizar tratamientos prolongados o no toleren los efectos secundarios de 5 fluorouracilo 5%.

Las QAs son lesiones precancerosas que pueden evolucionar a carcinoma espinocelular por lo que es importante considerar el tratamiento más efectivo y sobre todo su prevención.

# **I C O N O G R A F Í A**



**Inicial**



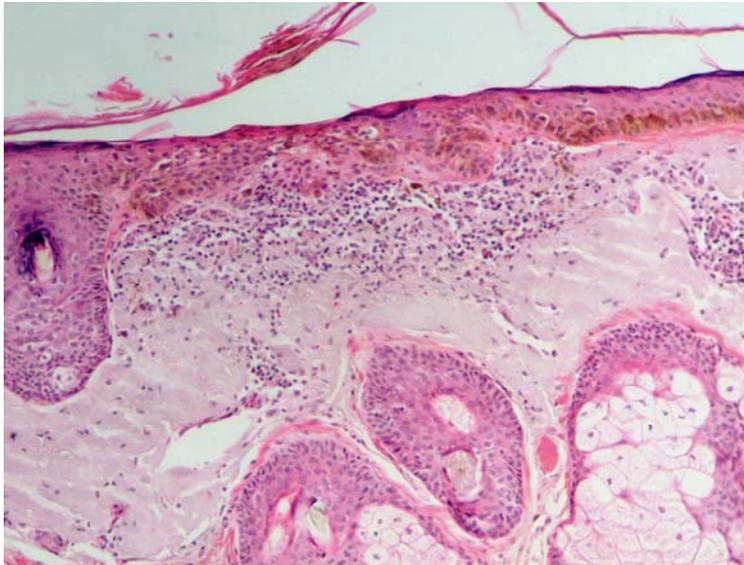
**Aplicación de peeling**



**3 semanas postratamiento  
5-fluorouracilo 5%**



**6 semanas postratamiento 5-  
fluorouracilo 5%**

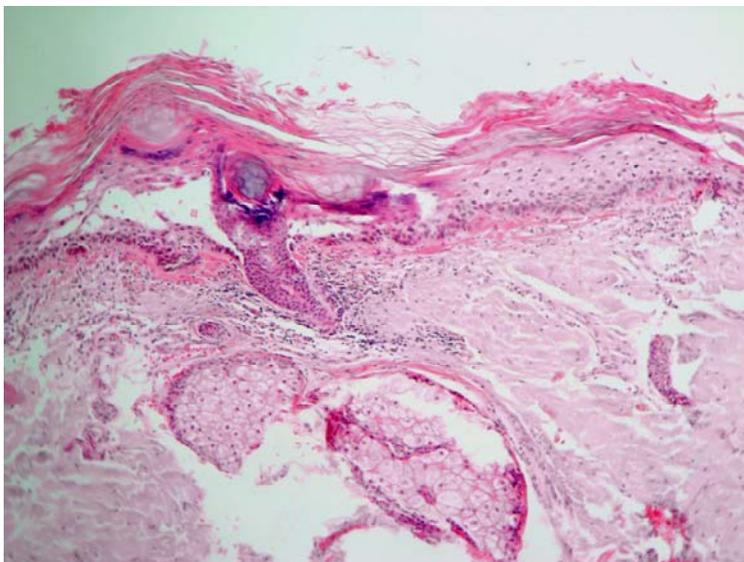


### Queratosis actínica

Epidermis atrófica con paraqueratosis focal, núcleos grandes hipercromáticos.

Dermis superficial y media degeneración actínica de la colágena

HyE 10X



### Queratosis actínica

Epidermis con paraqueratosis focal. Atrofia y desorganización de la arquitectura de la capa espinosa, disminución de la afinidad tintorial y acantolisis secundaria. Dermis superficial y media con intensa degeneración actínica de la colágena.

HyE 10X



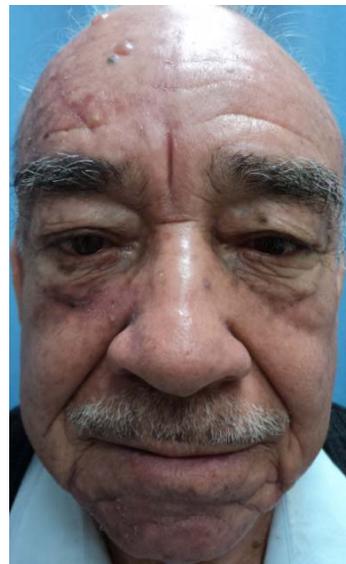
**Inicial**



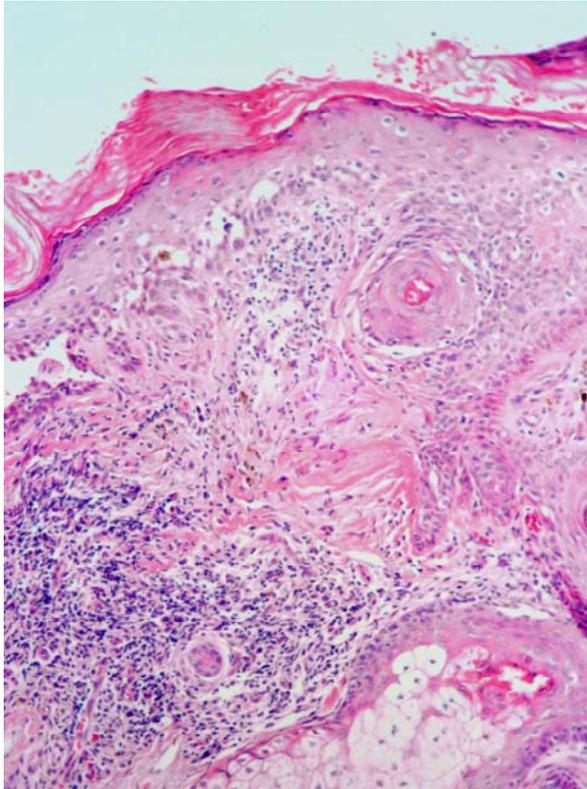
**Aplicación de peeling**



**1 semana postpeeling**



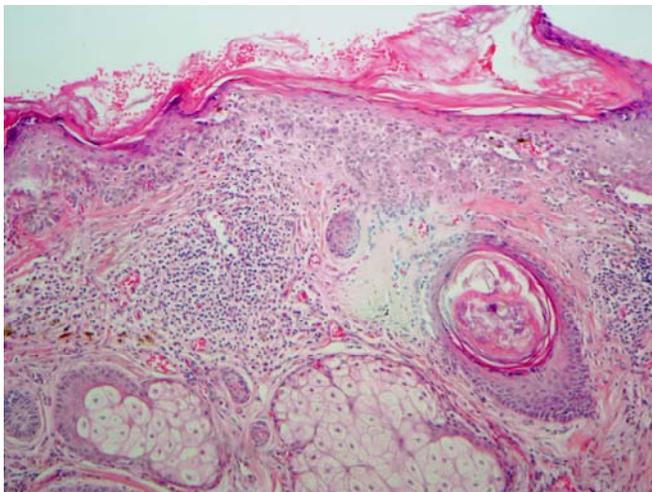
**6 semanas postratamiento 5-fluorouracilo 5%**



### Queratosis actínica

Epidermis con hiperqueratosis y desorganización de la capa espinosa. Algunas células disqueratóticas. Dermis superficial con escasa caída de pigmento melánico e infiltrado linfocitario moderado.

HyE 10X



### Queratosis actínica

Epidermis atrófica con desorganización de la arquitectura de la espinosa. Formación de hendeduras acantolíticas secundarias. Dermis superficial con leve elastosis y moderada reacción inflamatoria.

HyE 10x



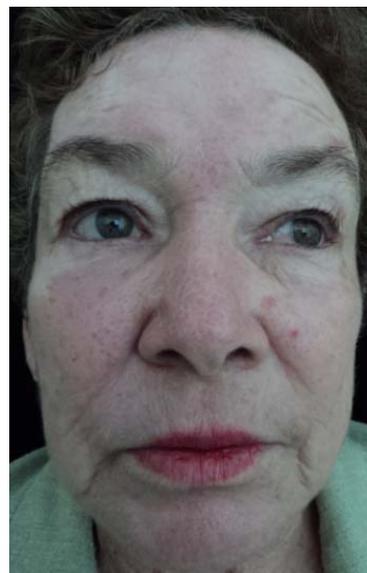
**Inicial**



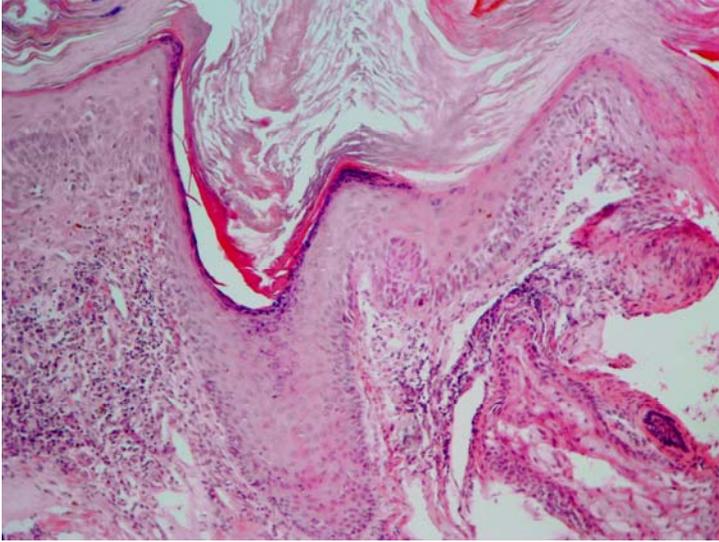
**Aplicación de peeling**



**3 semanas postratamiento con 5  
fluorouracilo 5%**



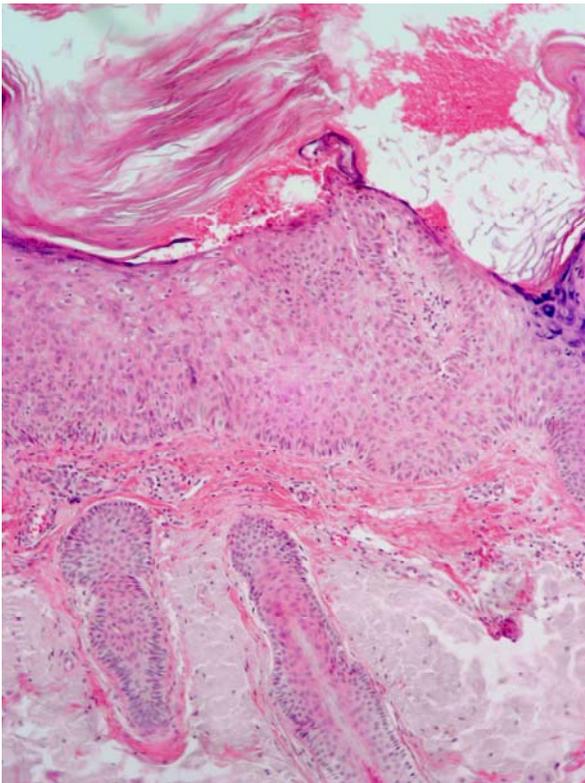
**1 mes postratamiento con 5-  
fluorouracilo 5%**



### **Queratosis actínica**

Epidermis con hiperqueratosis. Acanthosis con desorganización en la arquitectura celular y disminución de su afinidad tintorial.

HyE 20x



### **Queratosis actínica**

Epidermis con escasa capa córnea y acantosis irregular moderada. En capas inferiores de capa espinosa y basal hay pérdida de la polaridad celular con la presencia de núcleos grandes e hipercromáticos. En dermis superficial se observan zonas con degeneración actínica de la colágena.

HyE 20x

# **A N E X O S**

**CENTRO DERMATOLÓGICO PASCUA**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

**No. Expediente:** \_\_\_\_\_ **Fecha:** / /

**No. De paciente:** \_\_\_\_\_

**FICHA DE IDENTIFICACIÓN**

**Nombre:** \_\_\_\_\_

**Edad:** \_\_\_\_\_ **Sexo:** \_\_\_\_\_ **Ocupación:** \_\_\_\_\_

**Pasatiempos:** \_\_\_\_\_

**Teléfono:** \_\_\_\_\_

**Lugar de origen:** \_\_\_\_\_

**Lugar de residencia:** \_\_\_\_\_

**Fototipo cutáneo:** \_\_\_\_\_

**Diagnóstico clínico:** \_\_\_\_\_

**Tiempo de evolución del padecimiento:** \_\_\_\_\_

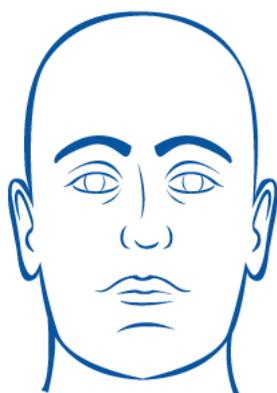
**Topografía:** \_\_\_\_\_

**Tratamientos previos:** Sí ( ) No ( )



<b>1 SEMANA</b>	<b>Leve</b>	<b>moderado</b>	<b>severo</b>	<b>1 SEMANA</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderado</b>	<b>Severo</b>
<b>Lado derecho</b>				<b>Lado izquierdo</b>			
Eritema				Eritema			
Ardor				Ardor			
Prurito				Prurito			
	Sí	No			Sí	No	
Ulceración				Ulceración			
Fisuras				Fisuras			
Costras				Costras			
Hiperpigmentación				Hiperpigmentación			
Hipopigmentación				Hipopigmentación			
Cicatrices				Cicatrices			
Otros				Otros			
<b>3 SEMANAS</b>	<b>leve</b>	<b>moderado</b>	<b>severo</b>	<b>3 SEMANAS</b>	<b>leve</b>	<b>moderado</b>	<b>Severo</b>
<b>Lado derecho</b>				<b>Lado izquierdo</b>			
Eritema				Eritema			
Ardor				Ardor			
Prurito				Prurito			
	Sí	No			Sí	No	
Ulceración				Ulceración			
Fisuras				Fisuras			
Costras				Costras			
Hiperpigmentación				Hiperpigmentación			
Hipopigmentación				Hipopigmentación			
Cicatrices				Cicatrices			
Otros				Otros			
<b>6 SEMANAS</b>	<b>leve</b>	<b>moderado</b>	<b>severo</b>	<b>6 SEMANAS</b>	<b>Leve</b>	<b>Moderado</b>	<b>Severo</b>
<b>Lado derecho</b>				<b>Lado izquierdo</b>			
Eritema				Eritema			
Ardor				Ardor			
Prurito				Prurito			
	<b>Sí</b>	<b>No</b>			<b>Sí</b>	<b>No</b>	
Ulceración				Ulceración			
Fisuras				Fisuras			
Costras				Costras			
Hiperpigmentación				Hiperpigmentación			
Hipopigmentación				Hipopigmentación			
Cicatrices				Cicatrices			
Otros				Otros			

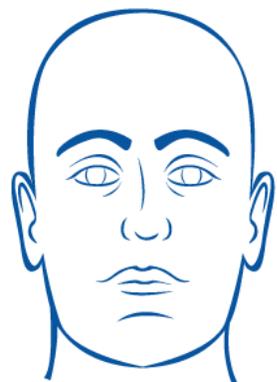
1 MES POSTRATAMIENTO	leve	moderado	severo	1 MESES POSTRATAMIENTO	leve	moderado	Severo
<b>Lado derecho</b>				<b>Lado izquierdo</b>			
Eritema				Eritema			
Ardor				Ardor			
Prurito				Prurito			
	<b>Sí</b>	<b>No</b>			<b>Sí</b>	<b>No</b>	
Ulceración				Ulceración			
Fisuras				Fisuras			
Costras				Costras			
Hiperpigmentación				Hiperpigmentación			
Hipopigmentación				Hipopigmentación			
Cicatrices				Cicatrices			
Otros				Otros			
Otros							



Inicio de lesiones

Derecha \_\_\_\_\_

Izquierda \_\_\_\_\_



Final ( 1 Mes post - tratamiento)

Número de lesiones

Derecha \_\_\_\_\_

Izquierda \_\_\_\_\_

### Escala Visual Análoga

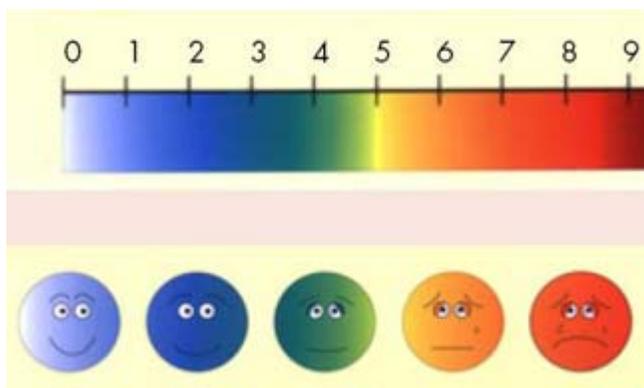


Imagen tomada de:

<http://www.laclinicadeldolor.com.ar/imagenes/escala-del-dolor-eva.jpg>

### Fototipos de Fitzpatrick

Fototipo	Características
I	Individuos pelirrojos de ojos verdes, se queman siempre y no se broncean nunca
II	Individuos rubios con ojos azules: se queman siempre y se broncean poco
III	Individuos castaños con la piel mate: se queman algunas veces y se broncean siempre
IV	Individuos morenos con la piel mate: no se queman nunca y se broncean siempre
V	Mediterráneos, magrebíes e indios
VI	Individuos de raza negra

Imagen tomada de:

<http://www.dfarmacia.com/ficheros/images/4/4v24n01/grande/4v24n01-13070745tab07.gif>

## HOJA DIARIA DE APLICACIÓN DEL MEDICAMENTO PARA EL PACIENTE

Nombre del paciente:

Día	Fecha	Aplicación del medicamento		¿Por qué?
		Sí	No	
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				

<b>21</b>				
<b>22</b>				
<b>23</b>				
<b>24</b>				
<b>25</b>				
<b>26</b>				
<b>27</b>				
<b>28</b>				
<b>29</b>				
<b>30</b>				
<b>31</b>				
<b>32</b>				
<b>33</b>				
<b>34</b>				
<b>35</b>				
<b>36</b>				
<b>37</b>				
<b>38</b>				
<b>39</b>				
<b>40</b>				
<b>41</b>				
<b>42</b>				

## HOJA DE REGISTRO DE ASISTENCIA DEL PACIENTE

EFFECTO TERAPÉUTICO DE SOLUCIÓN DE JESSNER MAS ÁCIDO  
TRICLOROACÉTICO 35% VS 5-FLUOROURACILO 5% EN QUERATOSIS ACTÍNICAS  
FACIALES MÚLTIPLES

**Nombre del paciente:**

No. De paciente:

**Cita No. 1** Fecha de cita \_\_\_\_\_ Día que acudió \_\_\_\_\_

Puntual Sí ( ) No ( ) por qué \_\_\_\_\_

**Cita No. 2** Fecha de cita \_\_\_\_\_ Día que acudió \_\_\_\_\_

Puntual Sí ( ) No ( ) por qué \_\_\_\_\_

**Cita No. 3** Fecha de cita \_\_\_\_\_ Día que acudió \_\_\_\_\_

Puntual Sí ( ) No ( ) por qué \_\_\_\_\_

**Cita No. 4** Fecha de cita \_\_\_\_\_ Día que acudió \_\_\_\_\_

Puntual Sí ( ) No ( ) por qué \_\_\_\_\_

**Cita No. 5** Fecha de cita \_\_\_\_\_ Día que acudió \_\_\_\_\_

Puntual Sí ( ) No ( ) por qué \_\_\_\_\_

**CENTRO DERMATOLÓGICO PASCUA**  
**CARTA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO**

México D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 20

A quién corresponda

Por medio de la presente yo:

---

declaro libre y voluntariamente que acepto ser ingresado en el presente protocolo:

**“EFECTO TERAPÉUTICO DE SOLUCIÓN DE JESSNER MAS ÁCIDO TRICLOROACÉTICO AL 35% VS 5-FLUOROURACILO 5% EN QUERATOSIS ACTÍNICAS FACIALES MÚLTIPLES”**

Se me ha informado enteramente del padecimiento que presento, así como del estudio mismo, los procedimientos que se realizarán y los efectos adversos que podré enfrentar con el uso del tratamiento.

Reconozco que los tratamientos empleados y su vía de administración llevan la finalidad de resolver o en su defecto mejorar mi padecimiento.

También acepto el compromiso que implica mi participación en la investigación, para la obtención de resultados fidedignos, por lo que reconozco la importancia de seguir en lo posible las indicaciones otorgadas por el personal que dirige el estudio.

Nombre del tutor: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Paciente o tutor

Firma

\_\_\_\_\_

Testigo

Nombre y firma

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1) Schwarts, Bridges, Butani, *ét.al.* Actinic Keratosis: an occupational and environmental disorder. *JEADV* 2008; 22: 606-615
- 2) Bologna J., Jorizzo J., Rapini R. *Dermatología*. Madrid, España. Elsevier, 2004(2):1683.1684
- 3) Scheinfeld N. Actinic Keratoses common disease: treatment options. *Le Jacq* 2007; 188.190
- 4) Torres V, Camacho F, Mihm M, Sober A, *ét. al.* *Dermatología práctica Ibero-latinoamericana*. Atlas, enfermedades sistémicas asociadas y terapéutica. Primera edición. Nieto editores 2005. Capítulo 128 pp. 1467
- 5) Arenas R. *Atlas de Dermatología diagnóstico y tratamiento*. 3ra. Edición. McGrawHill 2005. Sección: tumores cutáneos benignos. Página 563
- 6) Anwar J, Wrone 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Vargas A, Salinas R, Ocampo J. Epidemiología de la Dermatitis en pacientes geriátricos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009; 47(3): 285-289
- 11) Berker DD, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007; 156: 222–230

- 12) Salasche, SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:44
- 13) 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
- 14) Huber J, Stockfleth E, Keil H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratoses an update. *B J Dermatol* 2007, 157 (suppl. 2), 18-20
- 15) Stockfleth H, Kerl E , et al. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol* 2006; 16 (6): 599-606
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) Holmes C, Foley P, Freeman M, Chang Ah. Solar keratosis: epidemiology, pathogenesis, presentation and treatment. Austral J Dermatol 2007; 48: 67-74
- 26) Beirn Sf, Judge P, Urbach F, MacCon CF, Martin F. Skin cancer in county Galway, Ireland. Proc Natl Cancer Cont 1970; 6: 489-500
- 27) Marks R, Jolley D, Lectsas S, Foley P. The Role of Childhood exposure to sunlight in the development of solar keratoses and non melanoma skin cancer. Med J Aust 1990; 152: 62-66
- 28) Marks R, Foley P, Goodman G, Hage Bh, Selwood TS, Spontaneous remission of solar keratoses: the case for consecutive management. Br J Dermatol 1986; 115: 649-655
- 29) Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. Int J Cancer 1990;46: 3356-61
- 30) Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. J Am Acad Dermatol 2000;42(1 Pt 2):23-24
- 31) Ulrich C, Christophers E, Sterry W, Meyer T, Stockfleth E. Skin diseases in organ transplant patients. Hautarzt 2002;53: 524-533
- 32) Bernard P, Dupuy A, Sasco A, Brun P, *ét. al.* Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in Dermatological practice in France: a cross sectional survey. Dermatology 2008; 216: 194.199
- 33) Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. Lancet 1988; 1:795–797
- 34) 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

- 35) Epstein E. Quantifying Actinic Keratoses assesing the evidence. Am J Clin Dermatol 2004; 5(3): 141-144
- 36) Ulrich M, Matusch A, Ruíz-Díaz F, Rowert-Huber J, *ét. al.* Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratoses. Drmatol Surg 2008; 34: 610-619
- 37) 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
- 38) Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. Br J Dermatol. Oct 1994;131(4):455- 464
- 39) Peris K, Micantonio T, Piccolo D. [Dermoscopic features of actinic keratosis.](#) JDDG; 2007; 5:970–976
- 40) 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
- 41) Horn N, Gerger A, Ahlgrimm C, Weger W, *ét. al.* *d*iscrimination of actinic keratoses from normal skin with reflectance mode confocal microscopy. Dermatol Surg 2008; 34:620-625
- 42) Elder E., Elenitsas R, Jhonson B, Loffreda M, *ét. al.* Desórdenes limitados a la epidermis y el estrato córneo en: Atlas and Synopsis of Lever's Histopathology of the Skin, 2nd Edition 2007. Lippincott Williams y Wikins.
- 43) Queratosis actínica capítulo 128: disponible en ([www.e-dermatosis.com](http://www.e-dermatosis.com))  
Consultada en julio de 2010
- 44) 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
- 45) Barrera M, Herrera E. Tratamiento quimioterápico tópico de queratosis actínicas y el cáncer cutáneo no melanoma: situación actual y perspectivas. Actas Dermosifilogr 2007; 98: 556-562

- 46) 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
- 47) Smith S, Piacquadio D, Morhenn V, *ét. al.* Short incubation PDT versus 5-FU in treating actinic keratoses. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 629-635
- 48) Jorizzo J, Weiss J, Furst K, *ét. al.* Effect of a 1 week treatment with 0.5% topical fluorouracilo on occurrence of actinic keratosis after. Cryosurgery: a randomized vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 2004;150-813
- 49) Jorizzo J, Stewart D, Bucko A, *ét. al.* Randomized trial evaluating a new 0.5% fluorouracil formulation demonstrates efficacy after 1, 2, o 4 semanas . Treatment in patiens with actinic keratoses. *Cutis* 2002; 70: 335-339
- 50) Weiss J, Menter A, Hevia O, *ét.al.* Effective treatment of actinic keratosis. *Cutis* 2002; 70(2Suppl):22-29
- 51) Hantash BM, Stewart DB, Cooper ZA, *ét al.* Facial resurfacing for nonmelanoma skin cancer prophylaxis. *Arch Dermatol* 2006; **142**: 976–982
- 52) Bercovitch L. Tropical chemotherapy of actinic keratoses of the upper extremity with tretinoin and 5-FU a doble blind controlled study. *Br J Dermatol* 1987; 116: 549-552
- 53) Jury CS, Ramraka-Jones VS, Gudi V, *et. al.* A randomized trial of topical 5% 5-fluorouracil (Efudix cream) in the treatment of actinic keratoses comparing daily with weekly treatment. *Br J Dermatol* 2005; 153: 808-810
- 54) Tanghetti E, Werschler P. comparison of 5% 5-fluorouracil cream and 5% imiquimod cream in the management of actinic keratoses on the face and scalp. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 144-147
- 55) Ostertag JU, Quaedvlieg PJF, van der Geer S, *et. al.* A clinical comparison and long-term follow-up of topical 5-fluorouracil versus laser resurfacing in the treatment of widespread actinic keratoses. *Lasers Srg Med* 2006; 38: 731-739

- 56) Kurwa HA, Yong-Gee SA, Speed TP, *et. al.* A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5- fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad dermatol* 1999; 41(3 part): 414-418
- 57) Kurwa Ha, Yong-Gee SA, Speed TP, *et. al.* A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-Fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41(3part): 414-418
- 58) Smith SR, Morhem VB, Piacquadio DJ. Bilateral coparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% 5-Fluorouracilo in the treatment of actinic keratoses of the face and scalp. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 156-159
- 59) Loven K, Stein L, Frust K, *et. al.* Evaluation of the efficacy and tolerability of 0.5% fluorouracil cream applied to each side of the face in patients with actinic keratosis. *Clin Ther* 2002; 24: 990-1000
- 60) Gupta AK, Inniss K,Wainwright R, ChowM, Cooper E. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD004415. DOI: 10.1002/14651858.CD004415
- 61) Russo G, Actinic keratoses, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma: uncommuon treatments. *Clin Dermatol* 2005; 23:581-586
- 62) Gebauer K, Brown P, Vangus G. Topical diclofenac in hyaluronic gel for the treatment of solar keratoses. *Austr J Dermatol* 2003; 44:40-43
- 63) Canti G, De Simone A, Korbek M. Photodynamic therapy and the immune system in experimental oncology. *Photochem Photobiol Sci* 2002; 1: 79-80
- 64) Parisier DM, Lowe NJ, Stewart DM, Jarrat MT, Lucky AV, Parisier RJ, *et. al.* Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: result of a prospective randomized multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 227-232
- 65) Tope WD, Menter A, El-Azhary RA, Lowe NJ, Jarrat M, Parisier DM, *et. al.* Comparison of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy versus

- placebo photodynamic therapy in nodular BCC J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18: 413-414
- 66) Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. J Am Acad Dermatol 2002; 47:258–62
- 67) Baust JG, Gage AA, Clarke D, *ét al.* Cryosurgery - a putative approach to molecular-based optimization. Cryobiology 2004;48: 190-204
- 68) Freeman M, Vinciullo C, Francis D et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. Dermatolog Treat 2003; 14:99–106
- 69) Camacho F. Remodelamiento cutáneo: perspectiva histórica Piel 2005; 20(10):504-517
- 70) Tosti A., Padova M, Lorizzo M. Atlas a color de exfoliaciones químicas. Editorial amolca 2008. Modaliades de aplicación. Capítulos: 3 y 7. Págs 23-28 y 59-67.
- 71) Lawrence N, *ét. Al.* A comparison of the efficacy and safety of Jessner's solution and 35% Trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses Arch Dermatol 1995; 131:176-181
- 72) Witheiler D, *ét. al* Long-term efficacy and safety of Jessner's solution and 35% Trichloroacetic acid vs 5% fluorouracil in the treatment of widespread facial actinic keratoses Dermatol Surg 1997; 23:191-196