

ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Adaptación española de la Guía europea para la evaluación y tratamiento de la queratosis actínica



C. Ferrándiz^{a,*}, E. Fonseca-Capdevila^b, A. García-Diez^c, C. Guillén-Barona^d,
I. Belinchón-Romero^e, P. Redondo-Bellón^f, J.C. Moreno-Giménez^g y R. Senán^h

^a Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^c Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

^d Servicio de Dermatología, Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

^e Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

^f Servicio de Dermatología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^g Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, Córdoba, España

^h Centro de Atención Primaria El Clot, Barcelona, España

Recibido el 6 de septiembre de 2013; aceptado el 29 de noviembre de 2013

Disponible en Internet el 7 de marzo de 2014

PALABRAS CLAVE

Queratosis actínicas;
Tratamiento;
Criterios;
Guía de tratamiento

KEYWORDS

Actinic keratosis;
Treatment;
Criteria;
Treatment guidelines

Resumen Las características de nuestro entorno sugieren que enfermedades como la queratosis actínica (QA) aumentarán su prevalencia y, en consecuencia, la demanda asistencial en los próximos años. Deben tenerse en cuenta una extensa lista de características clínicas en el abordaje terapéutico de la QA, hasta hace poco compuesto únicamente por técnicas ablativas y exclusivamente dirigidas a las lesiones, sin considerar el campo de cancerización. El incremento del arsenal terapéutico de los últimos años hace necesaria la homogenización de criterios que faciliten la elección de la mejor opción para cada paciente. La formulación de recomendaciones de consenso entre expertos a partir de la revisión de las evidencias científicas en cuanto a diagnóstico y tratamiento disponibles, permite aportar conocimiento dirigido a la mayor calidad en la atención de los pacientes, facilita una mayor homogeneidad en la toma de decisiones y promueve la sensibilización necesaria de todos los agentes sanitarios involucrados. © 2013 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Spanish Adaptation of the European Guidelines for the Evaluation and Treatment of Actinic Keratosis

Abstract Current trends in our setting indicate that the prevalence of actinic keratosis and similar diseases will increase in coming years and impose a greater burden on health care resources. A long list of clinical features must be taken into account when approaching the

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cferrandiz.germanstrias@gencat.cat (C. Ferrándiz).

treatment of actinic keratosis. Until recently, therapeutic approaches focused solely on ablative procedures and the treatment of individual lesions and did not take into account areas of field cancerization. Now that the therapeutic arsenal has grown, standardized criteria are needed to guide the optimal choice of treatment for each patient. The elaboration of evidence-based consensus recommendations for the diagnosis and treatment of actinic keratosis generates knowledge that will help clinicians to deliver the highest level of care possible, standardizing decision-making processes and enhancing awareness among all the health professionals involved in the care pathway.

© 2013 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

Resulta difícil estimar la prevalencia de la queratosis actínica (QA) dada la ausencia de registros y los escasos estudios centrados en este objetivo. Los datos epidemiológicos disponibles muestran una elevada incidencia en poblaciones con fototipo cutáneo I-III y un incremento en todo el mundo en las últimas décadas¹⁻⁶. En Europa se ha documentado una prevalencia del 15% en hombres y del 6% en mujeres en un estudio en el Reino Unido⁷. Estas cifras varían notablemente dependiendo del país y según la edad de la población estudiada, aumentando su prevalencia con la edad; en el mismo estudio del Reino Unido se citan prevalencias superiores al 34% cuando la población estudiada supera los 70 años⁷. Citando la conclusión de la propia guía europea⁸, la incidencia de QA va en aumento y, afectando a millones de pacientes en todo el mundo, se convierte en el carcinoma *in situ* más frecuente en el ser humano.

Aunque la guía europea⁸ repasa inicialmente las evidencias disponibles en cuanto a la etiopatogenia, histopatología y clínica de la QA, revisa el amplio espectro de opciones terapéuticas disponibles que deben dominar la toma de decisiones terapéuticas sin llegar a formular recomendaciones específicas al respecto. Con la elaboración de este trabajo se pretende alcanzar un mayor nivel de homogeneidad en la toma de decisiones para el manejo clínico y terapéutico de los pacientes con QA, destacando la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz de esta lesión para evitar su progresión a carcinoma escamoso (CE) invasivo.

Metodología

La elaboración de este documento se fundamenta en la adaptación de la guía europea publicada durante el 2011⁸ al contexto del ámbito asistencial español, a partir de un proceso estructurado y participativo de consenso de expertos elaboradores de las recomendaciones y autores de este trabajo.

Se formalizó un grupo de trabajo formado por 7 especialistas de referencia y un médico de atención primaria de diferentes centros españoles. La metodología de trabajo que se estableció partió de la traducción técnica de la guía europea⁸, a partir de la cual se realizó una síntesis de la misma focalizando la lectura crítica en los objetivos, que a juicio de los expertos se consideraron prioritarios para establecer las recomendaciones de contexto al ámbito asistencial de nuestro país. Estos aspectos se ampliaron a partir de una revisión de la literatura científica dirigida por expertos, posterior a la publicación de la guía europea. Tras

la lectura detallada de los artículos se añadieron algunas evidencias y se establecieron unas recomendaciones preliminares relativas a la evaluación y tratamiento de la QA, así como sobre otros aspectos generales y conceptuales.

El primer borrador del documento se debatió y completó mediante metodología participativa y estructurada en una reunión presencial del grupo de expertos. Una vez el grupo de expertos validó el documento, cada recomendación fue clasificada con su nivel de evidencia (NE) y grado de recomendación (GR) atendiendo a las categorías del sistema SIGN⁹ (tabla 1) y del NICE¹⁰ (tabla 2) en el caso de las pruebas diagnósticas. Por último, el documento final de recomendaciones de consenso fue aprobado por todos los participantes.

Recomendaciones de consenso

Definición de la queratosis actínica

El grupo de expertos alcanzó un acuerdo sobre la definición de QA: las QA son CE *in situ* con bajo riesgo de evolución a CE invasivo que se manifiestan como lesiones levemente eritematosas, rasposas a la palpación, que aparecen sobre áreas de piel con daño actínico crónico. Considerando el actual debate en la comunidad científica y la controversia respecto a las evidencias que avalan o no esta definición, se considera «definición a criterio de expertos», por lo que se categoriza como NE 4 y GR D.

Etiopatogenia

Tal y como refiere la guía europea, la principal causa de la QA es la radiación no ionizante, principalmente la radiación ultravioleta (RUV), derivada de la exposición crónica al sol u otras fuentes de RUV. El estrés oxidativo provocado por la RUV-A (320-400 nm) induce de forma indirecta mutaciones características del ADN, mientras que la RUV-B (290-320 nm) provoca directamente la formación de dímeros de ciclobutano (timina) en el ADN y el ARN. Cuando fallan o se agotan los mecanismos reparadores estas alteraciones del ADN conllevan el inicio de mutaciones en los queratinocitos que conducen al desarrollo de QA¹¹.

Otros factores capaces de inducir la aparición de QA son las repetidas exposiciones iatrogénicas a fuentes artificiales de RUV, rayos X y radioisótopos^{12,13}. Además, la infección por el virus del papiloma humano (VPH) puede desempeñar un papel etiopatogénico como cocarcinógeno a través de la interacción de la proteína vírica E6 y E7 con la proteína-Bak de acción proapoptótica¹⁴⁻¹⁸.

Tabla 1 Niveles de evidencia científica y grados de recomendación de SIGN

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos
Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+
Buena práctica clínica	
✓	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del grupo de expertos

Fuente: Scottish Intercollegiate Guidelines Network⁹.

Factores de riesgo

Siendo el principal factor de riesgo la exposición crónica acumulada a la RUV, las variables que la comportan incluyen una edad avanzada, género masculino, actividad profesional al aire libre (agricultores, navegantes, etc.), actividad

Tabla 2 Niveles de evidencia científica y formulación de recomendaciones para preguntas sobre diagnóstico

Niveles de evidencia científica	
la	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de nivel 1
lb	Estudios de nivel 1
II	Estudios de nivel 2
III	Revisión sistemática de estudios de nivel 2
IV	Estudios de nivel 3
	Revisión sistemática de estudios de nivel 3
	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita
Estudios de nivel 1	Cumplen:
	Comparación enmascarada con una prueba de referencia («patrón oro») válida
	Espectro adecuado de pacientes
	Presentan solo uno de estos sesgos:
Estudios de nivel 2	Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba)
	Comparación con el patrón de referencia («patrón oro») inadecuado (la prueba que se evaluará forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba influye en la realización del patrón oro)
	Comparación no enmascarada.
	Estudios casos-control.
Estudios de nivel 3	Presentan 2 o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2
Recomendación	Evidencia
A	la o lb
B	II
C	III
D	IV

Fuente: National Institute for Clinical Excellence¹⁰.

recreacional/deportiva al aire libre (tenis, golf, etc.), lugar de residencia (latitud y altitud: países cercanos al Ecuador) y fuentes artificiales de RUV. Asimismo, existen también otros factores de riesgo como son la susceptibilidad individual a la RUV determinada por el fenotipo cutáneo (fototipo I y II), la inmunosupresión iatrogénica crónica (por ejemplo, receptores de trasplante de órgano sólido), síndromes genéticos caracterizados por alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN, inestabilidad cromosómica, fotosensibilidad y ciertos tóxicos o fármacos que alteran el ciclo celular entre los que además de la hidroxiurea o el arsénico es probable que se incluyan diversos agentes biológicos de interés en oncología¹⁹⁻²¹.

Campo de cancerización

El campo de cancerización es un término creado para explicar el desarrollo de múltiples tumores primarios en un área de células genéticamente alteradas por un agente carcinógeno común²². En el caso de las QA correspondería al área de piel con daño actínico que puede estar rodeando a cada QA y que muestra las mismas alteraciones genéticas que la QA.

Tabla 3 Variantes clínicas de la QA**QA hipertrófica o hiperqueratósica**

Pápula o placa con importante componente queratósico sobre una base inflamatoria que la hace fácilmente identificable. Cuando el componente queratósico es muy exuberante da lugar al llamado cuerno cutáneo

QA pigmentada

Mácula o pápula aplanada, hiperqueratósica hiperpigmentada o reticulada, sin eritema asociado. Obliga a distinguirla de un lentigo maligno, carcinoma basocelular pigmentado y queratosis seborreica reticulada. La dermatoscopia es útil para diferenciarla, aunque en ocasiones hay que realizar una biopsia

QA liquenoide

Es una variante clínicamente similar a la forma clásica de QA pero con un pronunciado eritema rodeando la base de la lesión que traduce la aparición de un infiltrado liquenoide subyacente a la QA

QA atrófica

Mácula eritematosa, ligeramente descamativa, mostrando en la histología una epidermis atrófica

QA: queratosis actínica.

En esta área podemos encontrar QA clínicamente visibles, QA subclínicas (diagnosticables solo microscópicamente) y focos de queratinocitos con alteraciones genéticas detectables solo por estudios moleculares²². La existencia del campo de cancerización tiene implicaciones terapéuticas importantes, como ya será comentado posteriormente.

Clasificación anatomopatológica y clínica de la queratosis actínica

Las QA se caracterizan microscópicamente por una proliferación intraepidérmica de queratinocitos atípicos con pérdida de polaridad, pleomorfismo, hiper cromasia nuclear y mitosis; características indistinguibles de las de los queratinocitos de los CE invasivos, por lo que deben ser consideradas como carcinomas *in situ*²³⁻²⁷ (NE 4, GR D). Estas alteraciones representan el primer paso de un proceso continuo evolutivo, caracterizado por la proliferación de queratinocitos atípicos¹, que puede acabar en un CE invasivo. Asimismo y adicionalmente a estas argumentaciones anatomopatológicas, existen evidencias indirectas que apuntan en este sentido, como por ejemplo, que el 80% de los CE invasivos presentan en los bordes queratosis actínicas y otras evidencias moleculares²⁸. En función del grado de afectación intraepidérmica por la atipia queratinocítica se distinguen 3 grados histológicos para estas lesiones²⁹: QA-I (limitada al tercio inferior de la epidermis), QA-II (afecta a los 2/3 inferiores de la epidermis), QA-III (afecta a la totalidad de la epidermis). Dependiendo de la intensidad o el predominio de algunos de los signos que caracterizan una QA se han diferenciado algunas variantes clínicas como las que se muestran en la [tabla 3](#).

Diagnóstico

El diagnóstico de las QA es fundamentalmente clínico. Sin embargo, en algunas ocasiones requiere confirmación

histopatológica para diferenciarlo de otras lesiones, o principalmente cuando existan dudas de su posible invasión dérmica y por tanto transformación en CE invasivo. Aunque no hay signos clínicos claros que nos indiquen que una QA ha progresado a CE invasivo, al menos inicialmente, esta posibilidad debe sospecharse cuando la lesión aparece inflamada o indurada, se ulcera, sangra, es mayor de 2 cm, cuando experimenta un rápido crecimiento o no cura tras la aplicación de un tratamiento adecuado o cuando se produce una rápida recurrencia tras el tratamiento exitoso. Para diferenciarla de otras posibles lesiones cuando existan dudas en el diagnóstico clínico, y ante la sospecha de que se haya transformado en CE invasivo, la QA debe ser biopsiada (NE 4, GR D).

Algunas técnicas diagnósticas han aportado valor al diagnóstico diferencial de estas lesiones, como es el caso de la dermatoscopia. Esta técnica puede ser de utilidad para diferenciar la QA del carcinoma basocelular superficial, siendo también eficaz para diferenciar la QA pigmentada del lentigo maligno y del carcinoma basocelular pigmentado. Otra herramienta como la microscopia láser confocal de barrido ha mostrado una gran sensibilidad y especificidad en el diagnóstico, pero que aún hoy, al menos en España, es más utilizada en el campo de la investigación que en la aplicación clínica de la práctica diaria, ya que son pocos los centros hospitalarios que disponen de esta tecnología³⁰. Otra técnica, en ocasiones utilizada, es el diagnóstico fotodinámico, cuya eficacia no ha sido del todo confirmada, pero que puede ayudar a delimitar el campo de cancerización; sin embargo, no está disponible en todos los centros y consume recursos³¹.

Evolución y pronóstico

Las QA tienen 3 posibilidades evolutivas: regresión espontánea, persistencia como tal o progresión a CE invasivo, siendo impredecible qué camino tomarán lo aconsejable es tratarlas. Harvey et al. en 1997 señalaron una tasa de regresión espontánea de entre el 15 y el 55% de QA en un año³. El porcentaje de QA que evoluciona a CE invasivo ha sido motivo de diversos estudios con metodología distinta y resultados dispares. Sin embargo, no hay que olvidar que más del 80% de los CE invasivos de áreas expuestas emergen sobre o en contigüidad con QA^{28,32-34}. Marks et al. realizaron un estudio prospectivo y longitudinal, que concluyó que el riesgo de progresión a CE invasivo es de 0,24% por año para cada lesión de QA³⁵. No obstante, la mayoría de los pacientes tienen más de una lesión, lo que finalmente se traduce en un riesgo de progresión a CE invasivo en 10 años entre el 6,1 y el 10,2%³⁶, cifra que se eleva al 40% en los pacientes inmunodeprimidos³⁷⁻⁴⁰, como ya apuntan las guías europeas. Es importante recordar que las QA son consideradas un marcador de daño actínico crónico e identifican a un grupo de pacientes con alto riesgo para el desarrollo de cáncer cutáneo no melanoma⁴¹ (NE 4, GR D.✓).

Prevención y seguimiento

La prevención de la QA incluye medidas de prevención primaria y secundaria. Entre las medidas de prevención primaria la información y la educación en medidas de protección solar resultan fundamentales. Ello es especialmente importante en la población trasplantada, con muy alto riesgo

para el desarrollo de QA y CE invasivos, y cuya prevención primaria debería iniciarse ya en el momento en que entran en lista de espera para un trasplante^{8,42,43}. Entre las medidas de prevención secundaria la autoexploración previa a una consulta y la detección y el tratamiento precoz por parte del médico resultan de gran importancia para su curación, evitando así su posible progresión a CE invasivo. Actualmente se está evaluando la eficacia de productos que combinan protectores solares con enzimas reparadoras del ADN⁴⁴.

En pacientes trasplantados se debe considerar con mayor énfasis el tratamiento preventivo, la vigilancia estrecha (cada 3 o 4 meses) y los controles periódicos más cercanos. En varios estudios, tanto sobre la población general como en el grupo de trasplantados, el uso de fotoprotección ha mostrado ser eficaz no solo al evitar la aparición de lesiones nuevas, sino incluso en la desaparición de lesiones ya existentes⁴⁵⁻⁴⁸.

Debido a las frecuentes recurrencias de la lesión, a la aparición de otras nuevas en el área de cancerización y a su papel de marcador de daño actínico crónico, y por tanto de riesgo para el desarrollo de cáncer cutáneo invasivo, el paciente con QA debe ser seguido con periodicidad a intervalos diferentes en función del número de lesiones, del perfil de paciente, factores de riesgo asociados y otras circunstancias individuales insistiendo en el diagnóstico/tratamiento precoz y en las medidas de fotoprotección^{27,49-52} (NE 4, GR D).

Algoritmo terapéutico consensuado por el grupo de expertos

Los autores de este trabajo parecen estar de acuerdo en recomendar el tratamiento de todas las QA, dado que son consideradas carcinomas *in situ* con posibilidad de progresar a CE invasivo^{6,8,22} (NE 4 GR D). El algoritmo terapéutico desarrollado por Stockfleth et al.²⁷ establece que tras el diagnóstico de QA se debe iniciar la fotoprotección y el tratamiento individualizado en función de las particularidades de cada paciente. Además, en el caso de las lesiones escasas y aisladas, el tratamiento de elección será el dirigido a la lesión, mientras que en el caso de las lesiones múltiples o sospecha del campo de cancerización el tratamiento debe abordar el campo de cancerización, pudiendo combinarse con tratamiento dirigido a la lesión (fig. 1).

La existencia del campo de cancerización tiene implicaciones terapéuticas importantes, pues si solo tratamos la lesión o lesiones clínicamente visibles eliminamos las lesiones, pero el campo persiste y con el tiempo surgirán nuevos elementos⁴⁹. Por el contrario, si tratamos el campo eliminamos no solo las lesiones evidentes, sino también las subclínicas y los clones de células destinadas a convertirse en QA, con lo que se previene el desarrollo de nuevas QA y de CE invasivo, se obtienen remisiones más prolongadas y aumenta el intervalo entre sesiones de tratamiento para las QA²⁷. Por tanto, siempre que sea posible se debe tratar el campo de cancerización con el objetivo de evitar que lesiones subclínicas puedan progresar a lesiones clínicamente visibles y puedan acabar en un CE invasivo (NE 4, GR D√).

Tabla 4 Factores determinantes en la elección del tratamiento

<i>Relacionados con la enfermedad y el paciente</i> ^{8,27}
Número, localización y extensión de las lesiones
Edad, comorbilidades, inmunosupresión
Estado mental y cumplimiento
Accesibilidad, estética
Historia previa de cáncer cutáneo y tratamientos previos
Coste del tratamiento
Preferencias del paciente
<i>Relacionados con el tratamiento</i> ²⁷
Disponibilidad, eficacia, seguridad, tolerabilidad y resultado a largo plazo
<i>Relacionados con el médico</i>
Experiencia con el procedimiento
Preferencias en el tratamiento

En la elección del tratamiento para cada paciente se deben barajar distintas variables y elegir el más adecuado individualmente. Es importante recordar que la combinación de tratamientos destructivos (en general dirigidos a tratar la lesión) y tópicos (útiles para tratar tanto la lesión como el campo de cancerización) puede ser recomendable en algunas circunstancias, como las de progresión a un carcinoma invasivo (NE 4, GR D√). La combinación de tratamientos puede ser adecuada ante la necesidad de eliminar primero la lesión a través de un procedimiento destructivo y a continuación tratar el campo de cancerización. La elección de la combinación de un tratamiento destructivo con otro farmacológico dependerá del perfil del paciente, de las características de la lesión, del acceso a las diferentes opciones terapéuticas y de las necesidades determinantes en el momento de aplicación. También puede ser positivo el tratamiento tópico combinado de terapia fotodinámica e imiquimod, ya que puede proporcionar una mejor respuesta clínica e histológica que la monoterapia con cada uno de ellos, así como mejorar la tolerancia⁵⁰. Se desconoce por el momento la utilidad del tratamiento farmacológico tópico combinado, aunque habrá que tener presente las posibles interacciones farmacológicas entre los diferentes fármacos, hasta el momento no conocidas.

Opciones de tratamiento

La decisión de utilizar un tratamiento dirigido a la lesión o al campo de cancerización, así como la modalidad a utilizar dependerá de numerosos factores tal y como se muestra en la tabla 4.

Procedimientos destructivos

Los tratamientos destructivos deben utilizarse para el tratamiento de las lesiones únicas o aisladas y ante la sospecha de progresión a un carcinoma invasivo (NE 4 GR D√).

La eficacia y seguridad de estos métodos en el tratamiento de las QA son de difícil evaluación al no existir, ser muy escasos y con un número de pacientes reducido los ensayos clínicos controlados publicados⁸.

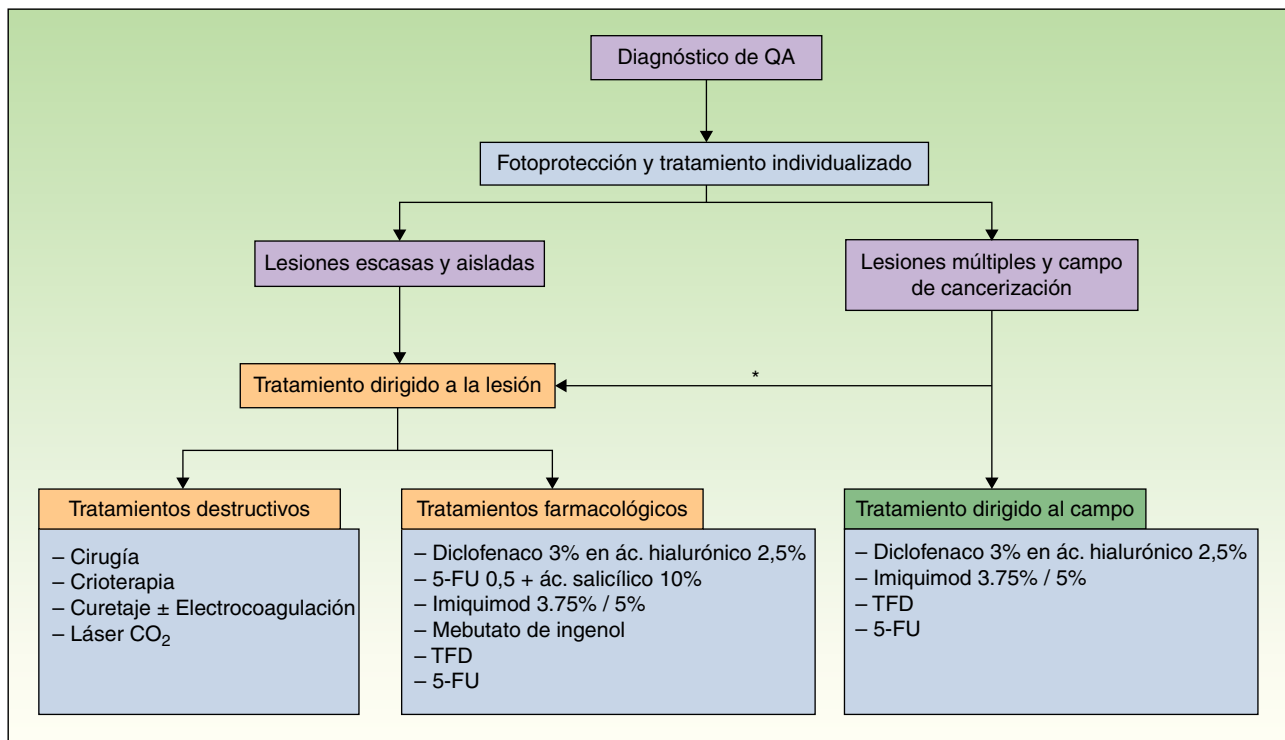


Figura 1 Algoritmo terapéutico de la queratosis actínica.

Común a todos ellos es que no son útiles para tratar el campo de cancerización, requieren anestesia local (salvo la crioterapia) y pueden dejar cicatrices y/o alteraciones de la pigmentación⁵¹. En general, son fáciles de llevar a cabo, rápidos desde la perspectiva del médico y efectivos en el tratamiento de QA aisladas; sin embargo están poco estandarizados.

Escisión quirúrgica

La extirpación de la QA no se utiliza de forma rutinaria y se elige solo cuando hay sospecha de CE invasivo o en el caso de lesiones recurrentes. Esta técnica permite el análisis anatomopatológico de la lesión para confirmar el diagnóstico. No está indicada para pacientes con lesiones múltiples⁵¹.

Crioterapia

Es el método más ampliamente usado a nivel mundial y particularmente en España, por su sencillez y rapidez en la realización, la aceptabilidad por parte del paciente y su bajo coste⁵². Sin embargo, su gran problema es la falta de un método de aplicación estandarizado (duración, intensidad, frecuencia, temperatura, etc.) y su alta tasa de recurrencias de hasta un 84,8% en un estudio reciente realizado con evaluación histopatológica⁵³. Al tratarse de una técnica no específica la criocirugía destruye células atípicas, pero también normales mediante la disrupción y separación de la

epidermis de la dermis⁸. La eficacia de la crioterapia con nitrógeno líquido ha sido demostrada en varios estudios, que apuntan a tasas de curación del 67 al 99%, siendo más alta cuanto mayor sea el tiempo de congelación⁵⁴⁻⁵⁶.

Raspado

El raspado es una técnica que puede utilizarse sola o en combinación con la electrocoagulación. Permite el estudio anatomopatológico de la muestra, aunque a diferencia de la cirugía no confirma si existe invasión en los márgenes de resección. El raspado es particularmente útil para el tratamiento de una o escasas lesiones de QA, especialmente cuando son hiperqueratósicas como en el cuerno cutáneo, y generalmente se asocia a electrocoagulación de la base.

Tratamiento tópico

Los tratamientos tópicos son preferibles a los destructivos en pacientes con múltiples QA y en aquellos con evidente campo de cancerización, ya que permiten tratar la lesión y el campo²⁶ (NE 4, GR D).

Los tratamientos tópicos de las QA ofrecen diversas ventajas sobre los tratamientos destructivos. Permiten tratar tanto la lesión como el campo de cancerización, y eliminar así no solo las QA evidentes sino también las subclínicas y los clones de células destinadas a convertirse en QA⁵⁷. Por ello, tratando el campo de cancerización se obtienen

remisiones prolongadas, aumenta el intervalo entre sesiones de tratamiento y se previene el desarrollo de CE invasivo²⁷.

Es importante mencionar que el tratamiento dirigido al campo de cancerización utilizando preparados tópicos es compatible con el uso concomitante o secuencial de cualquiera de los métodos de tratamiento dirigidos a la lesión²⁷. A continuación describimos los mecanismos de acción de los tratamientos tópicos cuyas particularidades se comentan en la [tabla 5](#).

Diclofenaco 3% en gel de ácido hialurónico 2,5%

Diclofenaco 3% en ácido hialurónico 2,5% es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo que inhibe la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y, por tanto, la cascada del ácido araquidónico y la producción de prostaglandinas. Como consecuencia tiene una actividad antiinflamatoria derivada de la disminución en la síntesis de la prostaglandina E2 (PGE₂), suprimiendo la producción de linfocitos inmunorreguladores, la proliferación de células T y B y la actividad citotóxica de las células *natural killer*.

Además de la acción antiinflamatoria tiene una actividad antineoplásica por su efecto proapoptótico, por disminuir la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) con la consecuente inhibición de la angiogénesis tumoral y por activar los receptores gamma peroxisomales (PPAR-gamma), lo que reduce la proliferación celular neoplásica^{8,58-63}. El ácido hialurónico al 2,5% que acompaña al diclofenaco 3% ayuda a transportar el principio activo y lo mantiene en la epidermis, lo que facilita y permite su acción⁵⁹. Diclofenaco 3% + ácido hialurónico 2,5% redujo los niveles de PGE₂ en las líneas celulares del carcinoma de células escamosas sensibles a la apoptosis (SCL-II, SCC-12, SCC-13) mientras que PGE₂ y COX-2 no eran detectables en células resistentes a la apoptosis (SCL-I)⁶².

Imiquimod 5%

Imiquimod es un agonista del *Toll-like receptor-7* (TLR-7) que pertenece a la categoría de fármacos modificadores de la respuesta inmune; además de presentar actividad antineoplásica y antivírica⁶⁴ estimula la respuesta inmune innata y adquirida mediante la activación del interferón (INF) y del factor nuclear κ B (NF κ B) a través de TLR-7 en monocitos y células dendríticas.

Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica (TFD) actúa mediante la destrucción selectiva de queratinocitos atípicos a través de la fotoactivación de un fotosensibilizador en presencia de oxígeno. Las células metabólicamente activas, como las células neoplásicas, acumulan más fotosensibilizadores que las células normales. El fotosensibilizador genera especies reactivas del oxígeno bajo iluminación con fuentes de luz artificial de determinada longitud de onda, lo que provoca efectos fotoquímicos y fototérmicos selectivos sobre el tejido irradiado. Como fotosensibilizantes se usan los precursores de protoporfirina IX, siendo los utilizados con más frecuencia el

ácido 5-deltaaminolevulínico (ALA) y sus derivados, como el agente lipofílico metilaminolevulinato (MAL).

5-fluorouracilo 5%

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un antimetabolito quimioterápico que actúa mediante interferencia en la síntesis de ADN y ARN al inhibir la timidilatosintetasa, lo que bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiurídico a ácido timidílico. La ausencia de síntesis de ADN, particularmente en las células displásicas de crecimiento rápido, evita la proliferación celular y provoca la muerte celular⁸. El 5-FU para uso tópico no está actualmente comercializado en España.

Nuevas opciones terapéuticas

Últimamente han aparecido nuevas moléculas y nuevas formulaciones de productos ya existentes que han ampliado el arsenal terapéutico de las QA ([tabla 6](#)).

La nueva formulación tópica de 5-FU al 0,5% con ácido salicílico al 10%, recientemente aprobada y ya comercializada en algunos países europeos, comporta menos efectos secundarios que 5-FU al 5%. El ácido salicílico es un agente queratolítico que se utiliza desde hace mucho tiempo para diversas enfermedades cutáneas que cursan con hiperqueratosis. En combinación con una dosis baja (0,5%) de 5-FU puede reducir la hiperqueratosis de la QA y favorecer la penetración del fármaco⁸.

Imiquimod al 3,75%

Aunque actualmente no está comercializado en España, está indicado en el tratamiento tópico de las QA, no hiperqueratósicas ni hipertróficas, visibles o palpables, de la región facial o del cuero cabelludo alopecico en adultos inmunocompetentes, cuando otros tratamientos tópicos están contraindicados o son menos apropiados⁶⁵. Ofrece varias ventajas en comparación con imiquimod al 5%. En primer lugar, se puede aplicar en zonas más extensas de la piel (> 25 cm²), como todo el cuero cabelludo o la región facial. En segundo lugar, a pesar de que cualitativamente la formulación de 3,75% produce el mismo tipo de efectos adversos que la de 5% (siendo las reacciones en el lugar de aplicación los más comunes), la incidencia de estos es menor (10,6%) que la notificada para pacientes tratados con imiquimod 5% (33%). Además, el número de pacientes que discontinúan el tratamiento a causa de efectos adversos es mucho menor en los pacientes tratados con imiquimod 3,75% que en los tratados con el 5%^{66,67}.

Mebutato de ingenol

El mebutato de ingenol (ingenol-3-angelato, antes PEP005) es un éster diterpeno extraído y purificado de la planta *Euphorbia peplus*⁶⁸ que ha sido recientemente aprobado por la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de la QA no hiperqueratósica ni hipertrófica en adultos⁶⁹. Aunque el mecanismo de acción no es del todo conocido, *in vivo* y en modelos *in vitro* se ha demostrado una doble función: 1) inducción local de muerte celular; y 2) promoción de una

Tabla 5 Principales características de los tratamientos tópicos

Diclofenaco 3% en gel de ácido hialurónico 2,5%	
Aplicación	Se aplica localmente sobre la piel 2 veces al día La cantidad necesaria depende del tamaño de la lesión y la duración habitual del tratamiento es de 60 a 90 días. La eficacia máxima se ha observado en tratamientos de una duración próxima al periodo superior de este margen Pueden transcurrir hasta 30 días desde el cese del tratamiento hasta la curación completa de las lesiones o hasta producirse el efecto terapéutico óptimo ⁹¹
Tasas de respuesta	Tasa de respuesta en torno al 85% (TNLS \geq 75%) A los 90 días de tratamiento con 0,5 g 2 veces al día, remisión clínica completa en el 41-50% de los pacientes ^{92,93} La eficacia de un ciclo único de 90 días de diclofenaco sódico al 3% gel persiste al cabo de un año en la mayoría de los pacientes ⁹²
Seguridad	Muy buena tolerancia con efectos adversos limitados a la piel, de intensidad leve o moderada, y consistentes en ligero eritema, prurito, sequedad y disestesia, siendo muy infrecuentes las reacciones fotoalérgicas y la dermatitis alérgica de contacto ^{94,95}
Pacientes de alto riesgo	Se ha estudiado diclofenaco 3% en pacientes receptores de órganos con tasas de desaparición completa de las lesiones entre el 41-50% ^{87,96} , lo que demuestra que diclofenaco al 3% gel es un tratamiento eficiente y bien tolerado para la QA múltiple, previniendo además el desarrollo de CE invasivo en el área tratada en estos pacientes de alto riesgo ^{87,96}
Imiquimod	
Aplicación	Existen diferentes pautas de tratamiento con imiquimod 5%, siendo las más utilizadas la aplicación una vez al día, 3 veces por semana/4 semanas y 2-3 veces por semana/16 semanas ⁹⁷
Tasas de respuesta	Tasas de curación entre el 45 y el 84% en pauta de 2-3 veces por semana durante 12-16 semanas ^{39,98} Tasas de recurrencias del 10% al año y del 20% a los 2 años ^{39,99} En administración de pauta corta (3 veces por semana/4 semanas/2 ciclos separados por 4 semanas) la curación completa se observó en 54 y 69% y tras 2 ciclos en 61 y 80% ¹⁰⁰⁻¹⁰² En un metaanálisis de 5 estudios (n = 1.293) en pauta de 3 veces por semana durante 12-16 semanas la tasa de curación completa fue del 50 vs 5% con placebo ⁸⁰
Seguridad	Puede producir una dermatitis grave, de intensidad variable, no predecible, distinta para cada paciente y consistente en importante eritema, con erosiones, exudación y formación de costras, con dolor y prurito. Cuando la aplicación es muy extensa puede dar lugar a fiebre, síndrome gripal y cefalea ⁹⁷ Debe considerarse la interrupción del tratamiento si se producen reacciones inflamatorias locales intensas o si se observa infección en el lugar de tratamiento
Pacientes de alto riesgo	Buenos resultados estéticos, manteniendo la calidad cutánea del paciente ¹⁰³ Imiquimod 5% también ha sido evaluado en un estudio para el tratamiento de las QA de los receptores de trasplante de órgano sólido (hígado, riñón, corazón) con una tasa de curación histológica del 62,1% (n = 29) vs 0% (n = 14) con placebo ⁸⁶
Terapia fotodinámica	
Aplicación	Con el objeto de optimizar el tratamiento es aconsejable retirar primero la queratina superficial con un ligero legrado. Luego se aplica el fotosensibilizante bajo oclusión durante 3 h, antes de iluminar con luz roja de gran intensidad En los numerosos estudios se han empleado distintos protocolos con diferentes fármacos, tiempos de incubación y fuentes de luz, y todavía están por determinar los niveles óptimos de irradiancia, longitud de onda y dosis en el tratamiento de la QA ^{104,105}
Tasas de respuesta	Las principales indicaciones de la TFD son en pacientes con múltiples QA confluentes y superficiales, y con QA localizadas en áreas de difícil cicatrización Tasas de respuesta en torno al 70-80% tras un ciclo de tratamiento, incrementándose al 90% tras un segundo ciclo ⁴⁹ En un estudio reciente la eficacia para la TFD a los 12 meses de tratamiento fue de 47% para ALA y de 36% para MAL La tasa de recurrencias es del 19% al año de tratamiento ¹⁰⁶
Seguridad	El agente fotosensibilizante de la TFD no es selectivo, lo que reduce la efectividad del tratamiento y causa posibles reacciones de hipersensibilidad a la luz durante el día, la penetración limitada del agente fotosensibilizante (3-4 mm) y el dolor local durante y después del tratamiento ^{3,107,108} . Además consume recursos, tiene un elevado coste y requiere de personal entrenado ¹⁰⁹

Tabla 5 (continuación)

	Aproximadamente el 60% de los pacientes experimenta reacciones localizadas en el lugar del tratamiento, atribuibles a los efectos tóxicos de la TFD (fototoxicidad) o a la preparación de la lesión mediante raspado antes de aplicar el fotosensibilizante Los efectos secundarios más frecuentes son el dolor local durante el tratamiento y que puede prolongarse hasta el día siguiente, y cierto grado de eritema y edema en el lugar de irradiación. Sin embargo el resultado estético final es excelente ^{105,109,110}
5-Fluorouracilo	
Aplicación	Se aplica 2 veces al día durante 2-4 semanas ⁸
Tasas de respuesta	Tasas de curación clínica que varían del 50 al 96%, con tasas de recurrencia alrededor del 55% ^{88,90,111-114} En un estudio reciente con tasas de curación clínica del 96% la curación histológica fue del 67%, mientras que al año la tasa de eliminación permanente de lesiones tratadas inicialmente (respuesta sostenida) fue del 54%, y del campo total de tratamiento fue del 33% ⁸⁸
Seguridad	Da lugar a una fuerte reacción inflamatoria con prurito y dolor, aparición de eritema y otros signos inflamatorios de variada intensidad ⁸ . La inflamación inducida puede ser importante, y a veces puede provocar que los pacientes modifiquen o interrumpan el tratamiento antes de que este haya sido completado ⁹⁰ En algunas ocasiones se ha descrito fototoxicidad y dermatitis de contacto ⁸⁹ . Los pacientes con cáncer con disminución de dihidropirimidina-deshidrogenasa están en mayor riesgo de toxicidad grave, incluyendo diarrea, estomatitis, mucositis, mielosupresión, neurotoxicidad y, en casos excepcionales, la muerte ¹¹⁵

5-FU: 5-fluorouracilo; ALA: ácido 5-deltaaminolevulinico; CE: carcinoma escamoso; MAL: metilaminolevulinato; QA: queratosis actínica; TFD: terapia fotodinámica; TNLS: *total number lesion score*.

respuesta inflamatoria caracterizada por la infiltración de células inmunocompetentes⁶⁹.

Resiquimod

El resiquimod es un agonista del *Toll-like* receptor 7 y 8⁸. Tiene efectos inmunomoduladores semejantes a imiquimod, pero además de estimular las células dendríticas plasmocitoides también activa las mieloides induciendo mayor secreción de IL-12 y TNF⁷⁰.

Otros tratamientos

Los retinoides sistémicos orales, la dermoabrasión, los *peelings* químicos y el láser de CO₂ son considerados tratamientos de segunda línea o coadyuvantes y su uso debe ser valorado en circunstancias especiales^{8,71,72} (NE 4, GR D√).

Es recomendable además de tratar tópicamente el campo de cancerización hacer quimioprofilaxis oral con retinoides, al menos en los pacientes con antecedentes de CE invasivo y que presenten múltiples QA⁷³ (NE 4, GR D).

Pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido y lesiones de alto riesgo de progresión

La población de enfermos receptores de trasplante de órgano sólido requiere una inmunosupresión mantenida para evitar el rechazo del órgano trasplantado, incrementando el riesgo de infecciones y el desarrollo de lesiones precancerosas y cancerosas, entre ellas las QA, que a menudo se presentan o manifiestan con una clínica atípica. El riesgo

relativo de desarrollar QA en la población de trasplantados se multiplica por 250 en relación con la población inmunocompetente⁷⁴. Suelen ser lesiones múltiples, con una incidencia acumulada del 35-40% a los 5 años, y con un mayor riesgo y más rápida evolución a CE invasivo que en la población inmunocompetente⁷⁵⁻⁷⁷.

En lesiones de alto riesgo de progresión a CE invasivo hay que considerar el tratamiento con técnicas que permitan el estudio anatomopatológico, aunque pueden combinarse con tratamientos tópicos para incrementar su efectividad⁷⁸⁻⁸³ (NE 4, GR D). Estas lesiones son aquellas localizadas en los labios, las orejas o la zona periorcular, pues los CE invasivos de estas localizaciones tienen mayor poder metastatizante^{82,84}. También hay que considerar esta posibilidad en las QA que aparecen en sujetos con antecedentes de CE invasivo y en las QA secundarias a radiaciones ionizantes, así como las que acontecen en pacientes infectados por el VIH y en receptores de trasplante de órgano sólido²⁷. En esta última circunstancia se han comunicado buenos resultados con tratamientos tópicos que incluyen diclofenaco 3% e imiquimod 5%, por lo que una buena estrategia es combinar procedimientos destructivos que permitan el estudio anatomopatológico de la lesión con tratamientos farmacológicos^{78,85-87}.

En pacientes receptores de trasplante de órgano sólido se recomiendan medidas preventivas para el desarrollo de queratosis actínicas (fotoprotección extrema), así como exploraciones periódicas destinadas a la detección y tratamiento precoz de estas lesiones cuando aparezcan, dada su más alta prevalencia y más rápida evolución a CE invasivo que en la población inmunocompetente^{42,75-77} (NE 4, GR D).

En pacientes con QA recalcitrante o recurrente se recomienda cirugía con objeto de obtener material para

Tabla 6 Principales características de nuevas opciones terapéuticas

5-FU al 0,5% y ácido salicílico al 10%	
Aplicación	Posología en adultos incluidos pacientes de edad avanzada Se debería aplicar una vez al día hasta su desaparición total o durante un máximo de 12 semanas ¹¹⁶
Tasas de respuesta	Un estudio piloto realizado con este preparado consiguió la eliminación completa del 77% de las QA tras 84 días de tratamiento ¹¹⁷
Seguridad	Irritación e inflamación en la zona de aplicación de intensidad leve o moderada ¹¹⁶
Imiquimod al 3,75%	
Aplicación	Ofrece varias ventajas en comparación con imiquimod al 5%, ya que se puede aplicar en zonas más extensas de la piel (> 25 cm), como todo el cuero cabelludo o la región facial El patrón de aplicación es más sencillo y corto que para imiquimod al 5%, ya que se basa en una dosificación acelerada durante 6 semanas (2 veces al día × 2 semanas, descanso 2 semanas y se repite una vez al día × 2 semanas) ⁸
Tasas de respuesta	Eliminación completa de todas las QA (incluidas las lesiones detectadas durante el tratamiento: «QA subclínica») en el 36% de los pacientes, respecto al 6% de las del grupo placebo ^{66,67} Se alcanzó una eliminación parcial (> 75% de reducción del total de QA) en el 59% de los pacientes tratados con imiquimod al 3,75%, frente al 23% del placebo ^{66,67}
Mebutato de ingenol	
Aplicación	Su presentación es de un solo uso, debiéndose aplicar en un área máxima de 25 cm ² (por ejemplo 5 cm × 5 cm) ⁶⁹ No debe aplicarse en heridas abiertas o piel dañada, cerca de los ojos, en el interior de la nariz, en el interior de las orejas o en los labios. Tampoco se recomienda su utilización en piel no restablecida tras un tratamiento previo ⁶⁹
Tasas de respuesta	La aplicación de mebutato de ingenol (0,015%) durante 3 días en QA de cara y cuero cabelludo obtuvo tasas de remisión completa y parcial (≥ 75%) a los 57 días del 42,2 y del 63,9% respectivamente ¹¹⁸ Las tasas de remisión completa y parcial para los pacientes con lesiones localizadas en el cuerpo y las extremidades tratados con mebutato de ingenol (0,05%) durante 2 días fueron de 34,1 y de 49,1%, respectivamente ⁶⁹ Tasas de recurrencia del 13,2% en QA localizadas en el cuerpo y las extremidades (mebutato de ingenol 0,05%) y del 12,8% en QA de la cara y el cuero cabelludo (mebutato de ingenol 0,015%) a los 12 meses ^{69,119,120}
Seguridad	Las reacciones adversas más frecuentes reportadas son reacciones locales en la piel, tales como eritema, descamación, costras, hinchazón, formación de vesículas, pústulas, erosiones y ulceración en el sitio de aplicación ⁶⁹ La mayoría de los pacientes (> 95%) experimentaron una o más respuestas locales tras su aplicación con una incidencia de reacciones cutáneas graves en la cara y el cuero cabelludo del 29% y del 17% en el tronco y las extremidades ⁶⁹
Resiquimod	
Tasas de respuesta	La tasa de respuesta completa tras un solo ciclo fue del 40,0, 74,2, 56,3 y 70,6% para las distintas concentraciones y de 77,1, 90,3, 78,1, 85,3% tras 2 ciclos de tratamiento (concentraciones 0,01, 0,03, 0,06 y 0,1% una vez/día/4 semanas respectivamente) ¹²¹ Tasa de curación tras 2 ciclos de tratamiento similar para las distintas concentraciones pero con mejor tolerancia para las concentraciones bajas ¹²¹
Seguridad	Se presentaron efectos adversos graves locales y síntomas gripales en el 0-3-12-13% de los pacientes (concentraciones: 0,01, 0,03, 0,06 y 0,1% una vez/día/4 semanas respectivamente) ¹²¹

5-FU: 5-fluorouracilo; CE: carcinoma escamoso; QA: queratosis actínica.

examen anatomopatológico de cara a descartar un CE invasivo.

Conclusiones

Las características socio-epidemiológicas, culturales y climatológicas de nuestro entorno sugieren que en los próximos años enfermedades como la QA aumentarán su prevalencia clínica, y en consecuencia la demanda asistencial. Aunque

es verdad que cada vez existe una mayor cultura de fotoprotección, también es cierto que el aumento de la población envejecida y las condiciones de deterioro ambiental de la capa de ozono hacen más vulnerable la protección atmosférica respecto a la RUV y más susceptible el impacto de esta sobre las personas.

En España el tratamiento de las QA recae en general en el dermatólogo, quien en la mayoría de los casos trata al paciente con técnicas ablativas y dirigidas exclusivamente a las lesiones, sin considerar el tratamiento del campo de

Tabla 7 Listado de recomendaciones

	Recomendación	Ref.	NE/GR	Publicación previa
1	Las queratosis actínicas son CE <i>in situ</i> con bajo riesgo de evolución a CE invasivo que se manifiestan como lesiones levemente eritematosas, rasposas a la palpación, que aparecen sobre áreas de piel con daño actínico crónico	Stockfleth et al. ⁸	4D	Stockfleth et al. ⁸
2	En pacientes receptores de trasplante de órgano sólido se recomienda medidas preventivas para el desarrollo de queratosis actínicas (fotoprotección extrema), así como exploraciones periódicas destinadas a la detección y tratamiento precoz de estas lesiones cuando aparezcan, dada su más alta prevalencia y más rápida evolución a CE invasivo que en la población inmunocompetente	Ulrich et al. ⁴² , Fuente et al. ⁷⁵ , Ferrandiz et al. ⁷⁶ , Johnson et al. ⁷⁷	4D	Ulrich et al. ⁴²
3	La QA debe biopsiarse cuando aparece inflamada o indurada, se ulcera, sangra, es mayor de 2 cm, cuando experimenta un rápido crecimiento o no cura tras aplicación de un tratamiento adecuado o cuando se produce una rápida recurrencia tras tratamiento exitoso, fundamentalmente para descartar que se trate de un CE invasivo y para diferenciarla de otras posibles lesiones cuando existan dudas en el diagnóstico clínico	Stockfleth et al. ⁸	4D	Stockfleth et al. ⁸
4	La QA debe considerarse un carcinoma <i>in situ</i> al mostrar una proliferación intraepidérmica de queratinocitos atípicos con las mismas alteraciones morfológicas de los queratinocitos del CE invasivo, consistentes en pleomorfismo e hiperchromasia nuclear, mitosis y pérdida de polaridad	Ackerman ²³ , Ackerman et al. ²⁴ , Guenther et al. ²⁵ , Jorizzo et al. ²⁶ , Stockfleth et al. ²⁷	4D	Stockfleth et al. ⁸
5	Es recomendable tratar las QA dado que es un carcinoma <i>in situ</i> con posibilidad de progresar a CE invasivo	Massa et al. ⁶ , Stockfleth et al. ⁸ , Braakhuis et al. ²²	4D	Stockfleth et al. ⁸
6	Cuando sea posible se debe tratar el campo de cancerización con el objetivo de evitar que lesiones subclínicas puedan progresar a lesiones clínicamente visibles y puedan acabar en un CE invasivo	-	4D√	-
7	Los tratamientos destructivos deben utilizarse para el tratamiento de las lesiones únicas o ante la sospecha de un carcinoma invasivo	-	4D√	-
8	Los tratamientos tópicos son preferibles a los destructivos en pacientes con múltiples QA y en aquellos con evidente campo de cancerización, ya que permiten tratar la lesión y el campo	Jorizzo et al. ²⁶	4D	-
9	Los retinoides sistémicos orales, la dermoabrasión, los <i>peelings</i> químicos y el láser de CO ₂ son considerados tratamientos de segunda línea o coadyuvantes y su uso debe ser valorado en circunstancias especiales	Stockfleth et al. ⁸ , Moriarty et al. ⁷¹ , Yu et al. ⁷²	4D√	-
10	En la elección del tratamiento para cada paciente se deben barajar distintas variables y elegir el más adecuado individualmente. Es importante recordar que la combinación de tratamientos destructivos y tópicos puede ser recomendable en algunas circunstancias	-	4D√	-
11	Es recomendable, además de tratar tópicamente el campo de cancerización, hacer quimioprofilaxis oral con retinoides, al menos en los pacientes con antecedentes de CE invasivo y que presenten múltiples QA	Carneiro et al. ⁷³	4D	-
12	En lesiones de alto riesgo de progresión a CE invasivo hay que considerar el tratamiento con técnicas que permitan el estudio anatomopatológico, aunque pueden combinarse con tratamientos tópicos para incrementar su efectividad	Del Rosso ⁷⁸ , Ehrig et al. ⁷⁹ , Hadley et al. ⁸⁰ , Perrett et al. ⁸¹ , Rowe et al. ⁸² , Serra-Guillen et al. ⁸³	4D	-
13	Las medidas de prevención primaria y secundaria constituyen el mejor tratamiento de la QA y resultan imprescindibles en los sujetos de riesgo	Stockfleth et al. ⁸ , Ulrich et al. ⁴² , Ulrich et al. ⁴³ , Berman et al. ¹²² , Schwartz et al. ¹²³	1A	-

Tabla 7 (continuación)

Recomendación	Ref.	NE/GR	Publicación previa
14 Las QA son consideradas un marcador de daño actínico crónico e identifican a un grupo de pacientes con alto riesgo para el desarrollo de cáncer cutáneo no melanoma	Chen et al. ⁴¹	4D✓	-
15 El paciente con QA debe ser seguido con periodicidad y se debe insistir en el diagnóstico/tratamiento precoz y en las medidas de fotoprotección	Stockfleth et al. ²⁷ , Schmitt et al. ¹²⁴ , Fenske et al. ¹²⁵ , Strickland et al. ¹²⁶ , Pandey et al. ¹²⁷	4D	-

CE: carcinoma escamoso; QA: queratosis actínica.

cancerización. Es evidente que en estos últimos años se ha incrementado el arsenal terapéutico para el tratamiento de las QA, a expensas fundamentalmente de la aparición de nuevas moléculas de aplicación tópica, muy útiles en el tratamiento del campo de cancerización. Por ello creemos necesario la existencia de unas recomendaciones de consenso entre expertos (tabla 7) que faciliten la elección de la mejor opción para cada caso. La elección de una u otra dependerá de las características de estas, así como de la tipología de la lesión, del campo de cancerización y de las preferencias del paciente; 5-FU se puede aplicar en múltiples lesiones en pauta de 2 veces al día durante 2-4 semanas y presenta una alta tasa de eliminación clínica inicial, no obstante la tasa de recidivas a los 12 meses también es alta⁸⁸. Puede producir efectos adversos como dermatitis graves, fototoxicidad o dermatitis de contacto, que pueden comportar el abandono del tratamiento⁸⁹. Su formulación al 0,5% en combinación con ácido salicílico al 10%, sin embargo, presenta mejor perfil de seguridad⁹⁰. Imiquimod 5% presenta una menor tasa de recidivas que el 5-FU al 5% y una alta eliminación permanente en el campo tratado a los 12 meses. Además mantiene la calidad cutánea del paciente al final del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes se ven obligados a abandonar el tratamiento por la severidad de la dermatitis que desarrollan, aunque en general se puede considerar que presenta un aceptable perfil de tolerancia⁸⁸. Su formulación al 3,75% permitirá su aplicación en zonas más extensas, como el cuero cabelludo o la cara, aunque está indicado solo en las queratosis actínicas no hiperqueratóticas, no hipertróficas, visibles o palpables y cuando otros tratamientos tópicos están contraindicados o son menos apropiados⁶⁵. Diclofenaco 3% en gel de ácido hialurónico 2,5% se puede aplicar en zonas extensas, y el tratamiento debe ser de 60-90 días⁹¹. Por otra parte su perfil de tolerancia es excelente. Mebutato de ingenol, sin embargo, se administra tan solo durante 3 días, aunque hay que esperar 8 semanas antes de evaluar los resultados⁶⁹. Debido a su reciente aprobación en España aún existe escasa experiencia en la práctica clínica diaria en nuestro país. Por su parte la TFD también es un excelente tratamiento, pero con los inconvenientes de su coste, escasa disponibilidad y necesidad de desplazamiento a unidades terapéuticas con la consiguiente pérdida de horas laborales.

Dado el incesante crecimiento en la incidencia y prevalencia del cáncer cutáneo, incluida la QA, y considerando que el médico de atención primaria es el primero en ver al enfermo, no cabe duda de que este desempeñará un papel importante en el diagnóstico y tratamiento de las QA. En

ellos recae la responsabilidad no solo de reconocer las QA que son motivo de consulta por parte del paciente, sino también de buscarlas en aquellos pacientes que consultan por otros motivos y son portadores de evidentes lesiones, pero que no consultan por ellas al ser asintomáticas y desconocer su naturaleza. Su papel en la identificación de estos pacientes, en el tratamiento de las lesiones incipientes y en su derivación al dermatólogo ante lesiones con dudas diagnósticas, y aquellos que necesiten tratamientos ablativos o de campo de cancerización resultará clave para disminuir la creciente incidencia de este proceso y su posible evolución a CE invasivo.

La implementación de las recomendaciones desarrolladas partir de la revisión sistemática y sobre la base de la evidencia disponible permitirá no solo reducir la variabilidad en la práctica clínica interespecialista, sino también aumentar la eficacia en el uso de recursos sanitarios, así como optimizar en la medida de lo posible el rápido acceso del paciente al punto diagnóstico-terapéutico más apropiado. La revisión periódica y continua de las evidencias científicas en cuanto a diagnóstico y tratamiento disponibles aportan conocimiento dirigido a la mayor calidad en la atención de los pacientes, facilitan una mayor homogeneidad en la toma de decisiones y promueven la sensibilización necesaria de todos los agentes sanitarios involucrados.

Conflicto de intereses

Carlos Ferrándiz en relación con la temática de QA ha recibido honorarios en concepto de conferenciante, participación en ensayos clínicos, asesorías o ayudas a la investigación por parte de Almirall, Leo-Pharma e Isdin. Eduardo Fonseca Capdevila ha participado en acciones de formación continuada, estudios clínicos y publicaciones financiadas por Abbott, Almirall, Celgene, FaesFarma, Janssen, MSD y Pfizer. Amaro García Diez ha sido asesor, ha dado charlas, ha colaborado en trabajos de investigación y ha recibido ayudas de Almirall, Isdin, Serono, Abbott, Abbie, Leo Pharma, Pfizer y MSD. Carlos Guillén Barona ha recibido honorarios en concepto de conferenciante, participación en ensayos clínicos, asesorías o ayudas a la investigación patrocinadas por parte de Almirall, Leo-Pharma, 3M, Meda y Galderma, todas relacionadas con el tema del cáncer cutáneo no melanoma. Isabel Belinchón Romero ha participado en proyectos de investigación, conferencias y cursos de formación patrocinados por Abbott, MSD, Pfizer, Janssen, Leo Pharma y Almirall. Pedro Redondo Bellón ha recibido

honorarios por colaboración con Almirall, MSD, Galderma y Allergan. José Carlos Moreno Giménez ha recibido becas, ayudas, colaborado en trabajos de investigación, conferencias y publicaciones con MSD, Pfizer, Leo-Pharma, GSK, Galderma, Amirall, Abbot y Janssen. Rosa Senan ha recibido honorarios por asesorías con Almirall y por conferencias con GSK.

Financiación

Laboratorios Almirall S.A. ha promovido la elaboración de este documento sin interferir en las decisiones del grupo de expertos.

Bibliografía

- Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:4-7.
- Frost C, Williams G, Green A. High incidence and regression rates of solar keratoses in a queensland community. *J Invest Dermatol.* 2000;115:273-7.
- Harvey I, Frankel S, Marks R, Shalom D, Nolan-Farrell M. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer.* 1996;74:1302-7.
- Bernard P, Dupuy A, Sasco A, Brun P, Duru G, Nicoloyannis N, et al. Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: A cross-sectional survey. *Dermatology.* 2008;216:194-9.
- Naldi L, Chatenoud L, Piccitto R, Colombo P, Placchesi EB, La Vecchia C. Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population: Results from the Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study, 2003-2004. *Arch Dermatol.* 2006;142:722-6.
- Massa A, Alves R, Amado J, Matos E, Sanches M, Selores M, et al. Prevalence of cutaneous lesions in Freixo de Espada a Cinta. *Acta Med Port.* 2000;13:247-54.
- Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol.* 2000;142:1154-9.
- Stockfleth E, Terhorst D, Braathen L, Cribier B, Cerio R, Ferrandiz C, et al. Guideline on Actinic Keratoses, developed by the Guideline Subcommittee «Actinic Keratoses» of the European Dermatology Forum. 2011 [consultado 3 May 2013]. Disponible en: <http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/guideline.Management.Actinic.Keratosis-update2011.pdf>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developers' handbook. 2001. Edinburgh: SIGN [consultado 3 May 2013]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>
- National Institute for Clinical Excellence. Guideline development methods: Information for National Collaborating Centres and Guideline Developers. London: National Institute for Clinical Evidence; 2005.
- Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 1996;1:136-42.
- Lober BA, Lober CW. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *South Med J.* 2000;93:650-5.
- Stockfleth E, Nindl I, Sterry W, Ulrich C, Schmook T, Meyer T. Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg.* 2004;30:604-9.
- Orth G, Jablonska S, Favre M, Croissant O, Jarzabek-Chorzelska M, Rzeska G. Characterization of two types of human papillomaviruses in lesions of epidermodysplasia verruciformis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1978;75:1537-41.
- Jackson S, Storey A. E6 proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. *Oncogene.* 2000;19:592-8.
- Jackson S, Harwood C, Thomas M, Banks L, Storey A. Role of bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev.* 2000;14:3065-73.
- Hu B, Castillo E, Harewood L, Ostano P, Reymond A, Dummer R, et al. Multifocal epithelial tumors and field cancerization from loss of mesenchymal CSL signaling. *Cell.* 2014;149:1207-20.
- Scola N, Gambichler T, Saklaoui H, Bechara FG, Georgas D, Stucker M, et al. The expression of antimicrobial peptides is significantly altered in cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. *Br J Dermatol.* 2014;167:591-7.
- Salmon-Ehr V, Grosieux C, Potron G, Kalis B. Multiple actinic keratosis and skin tumors secondary to hydroxyurea treatment. *Dermatology.* 1998;196:274.
- Grange F, Couilliet D, Audhuy B, Krzisch S, Schlecht P, Guillaume JC. Multiple keratosis induced by hydroxyurea. *Ann Dermatol Venereol.* 1995;122:16-8.
- Lerda D. Sister-chromatid exchange (SCE) among individuals chronically exposed to arsenic in drinking water. *Mutat Res.* 1994;312:111-20.
- Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: Evidence and clinical implications. *Cancer Res.* 2003;63:1727-30.
- Ackerman AB. Solar keratosis is squamous cell carcinoma. *Arch Dermatol.* 2003;139:1216-7.
- Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2006;155:9-22.
- Guenther ST, Hurwitz RM, Buckel LJ, Gray HR. Cutaneous squamous cell carcinomas consistently show histologic evidence of in situ changes: A clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:443-8.
- Jorizzo J, Weiss J, Furst K, VandePol C, Levy SF. Effect of a 1-week treatment with 5% topical fluorouracil on occurrence of actinic keratosis after cryosurgery: A randomized, vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol.* 2004;140:813-6.
- Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: A European consensus. *Eur J Dermatol.* 2008;18:651-9.
- Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, Flowers FP. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol.* 1998;37:677-81.
- Rowert-Huber J, Patel MJ, Forscher T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: A proposal for reclassification. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 3:8-12.
- Ulrich M, Maltusch A, Rowert-Huber J, Gonzalez S, Sterry W, Stockfleth E, et al. Actinic keratoses: Non-invasive diagnosis for field cancerisation. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 3:13-7.
- Szeimies RM, Landthaler M. Photodynamic therapy and fluorescence diagnosis of skin cancers. *Recent Results Cancer Res.* 2002;160:240-5.
- Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer.* 1990;46:356-61.
- Czarnecki D, Meehan CJ, Bruce F, Culjak G. The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses. *J Cutan Med Surg.* 2002;6:207-9.
- Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA. Actinic keratosis: How to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol.* 2006;16:335-9.
- Marks R, Foley P, Goodman G, Hage BH, Selwood TS. Spontaneous remission of solar keratoses: The case for conservative management. *Br J Dermatol.* 1986;115:649-55.

36. Trakatelli M, Ulrich C, del Marmol V, Euvrard S, Stockfleth E, Abeni D. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: Accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br J Dermatol*. 2007;156 Suppl 3:1-7.
37. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2007;33:1099-101.
38. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:23-4.
39. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papanopoulos L, Ulrich C, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol*. 2002;138:1498-502.
40. Ulrich C, Christophers E, Sterry W, Meyer T, Stockfleth E. Skin diseases in organ transplant patients. *Hautarzt*. 2002;53:524-33.
41. Chen GJ, Feldman SR, Williford PM, Hester EJ, Kiang SH, Gill I, et al. Clinical diagnosis of actinic keratosis identifies an elderly population at high risk of developing skin cancer. *Dermatol Surg*. 2005;31:43-7.
42. Ulrich C, Degen A, Patel MJ, Stockfleth E. Sunscreens in organ transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1805-8.
43. Ulrich C, Jurgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: A 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*. 2009;161 Suppl 3:78-84.
44. Berardesca E, Bertona M, Altabas K, Altabas V, Emanuele E. Reduced ultraviolet-induced DNA damage and apoptosis in human skin with topical application of a photolyase-containing DNA repair enzyme cream: Clues to skin cancer prevention. *Mol Med Report*. 2012;5:570-4.
45. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med*. 1993;329:1147-51.
46. Darlington S, Williams G, Neale R, Frost C, Green A. A randomized controlled trial to assess sunscreen application and beta carotene supplementation in the prevention of solar keratoses. *Arch Dermatol*. 2003;139:451-5.
47. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: A randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354:723-9.
48. Naylor MF, Boyd A, Smith DW, Cameron GS, Hubbard D, Neldner KH. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol*. 1995;131:170-5.
49. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinic acid compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:258-62.
50. Serra-Guillen C, Nagore E, Hueso L, Traves V, Messegueur F, Sanmartin O, et al. A randomized pilot comparative study of topical methyl aminolevulinic acid photodynamic therapy versus imiquimod 5% versus sequential application of both therapies in immunocompetent patients with actinic keratosis: Clinical and histologic outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66:e131-7.
51. Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol*. 2006;16:599-606.
52. Dinehart SM. The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42:25-8.
53. Dirschka T, Dominicus R, Lars K, Rodriguez R, Willers C, Simon JC. Long term efficacy and recurrence of topical 5-fluorouracil with 10% salicylic acid for actinic keratosis compared to cryotherapy. A prospective, active, controlled, randomized, exploratory study [Poster]. En: 6th World Meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers and 8th European Association of Dermatology Oncology Congress. 2012. <http://www.sbc-congresos.com/pdf2012/programmelanoma2012.pdf>
54. Lubritz RR, Smolewski SA. Cryosurgery cure rate of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7:631-2.
55. Thai KE, Fergin P, Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2004;43:687-92.
56. Zouboulis CC, Rohrs H. Cryosurgical treatment of actinic keratoses and evidence-based review. *Hautarzt*. 2005;56:353-8.
57. Malvey J, Roldan R, Iglesias P, Diaz A, Puig S. Reflectance confocal microscopy evaluation of the changes induced by the treatment with Solaraze® (diclofenac 3% in 2.5% hyaluronic acid gel) in the actinic field cancerisation. [Poster] En: 6th World Meeting of Interdisciplinary Melanoma/Skin Cancer Centers and 8th European Association of Dermatology Oncology Congress. 2012. <http://www.sbc-congresos.com/pdf2012/program-melanoma2012.pdf>
58. Fecker LF, Stockfleth E, Nindl I, Ulrich C, Forschner T, Eberle J. The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Br J Dermatol*. 2007;156 Suppl 3:25-33.
59. Fecker LF, Stockfleth E, Braun FK, Rodust PM, Schwarz C, Kohler A, et al. Enhanced death ligand-induced apoptosis in cutaneous SCC cells by treatment with diclofenac/hyaluronic acid correlates with downregulation of c-FLIP. *J Invest Dermatol*. 2014;130:2098-109.
60. Jung YJ, Isaacs JS, Lee S, Trepel J, Neckers L. IL-1beta-mediated up-regulation of HIF-1alpha via an NFkappaB/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. *FASEB J*. 2003;17:2115-7.
61. Eberle J, Fecker LF, Forschner T, Ulrich C, Rowert-Huber J, Stockfleth E. Apoptosis pathways as promising targets for skin cancer therapy. *Br J Dermatol*. 2007;156 Suppl 3:18-24.
62. Rodust PM, Fecker LF, Stockfleth E, Eberle J. Activation of mitochondrial apoptosis pathways in cutaneous squamous cell carcinoma cells by diclofenac/hyaluronic acid is related to upregulation of Bad as well as downregulation of Mcl-1 and Bcl-w. *Exp Dermatol*. 2014;21:520-5.
63. Maltusch A, Rowert-Huber J, Matthies C, Lange-Asschenfeldt S, Stockfleth E. Modes of action of diclofenac 3%/hyaluronic acid 2.5% in the treatment of actinic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;9:1011-7.
64. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Imiquimod applied topically: A novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol*. 1999;21:1-14.
65. Zyclara®, ficha técnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [acceso 3 May 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002387/WC500132261.pdf
66. Hanke CW, Beer KR, Stockfleth E, Wu J, Rosen T, Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: Results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 3-week cycles. *J Am Acad Dermatol*. 2014;62:573-81.
67. Swanson N, Abramovits W, Berman B, Kulp J, Rigel DS, Levy S. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol*. 2014;62:582-90.
68. Ogbourne SM, Suhrbier A, Jones B, Cozzi SJ, Boyle GM, Morris M, et al. Antitumor activity of 3-ingenyl angelate: Plasma membrane and mitochondrial disruption and necrotic cell death. *Cancer Res*. 2004;64:2833-9.

69. Picato[®] ficha técnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [acceso 3 May 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document.library/EPAR.-.Product.Information/human/002275/WC500135327.pdf
70. Gordon KB, Gorski KS, Gibson SJ, Kedl RM, Kieper WC, Qiu X, et al. Synthetic TLR agonists reveal functional differences between human TLR7 and TLR8. *J Immunol.* 2005;174:1259–68.
71. Moriarty M, Dunn J, Darragh A, Lambe R, Brick I. Etretnate in treatment of actinic keratosis. A double-blind crossover study. *Lancet.* 1982;1:364–5.
72. Yu TC, Rahman Z, Ross BS. Actinic keratoses-surgical and physical therapeutic modalities. *Cutis.* 2003;71:381–4.
73. Carneiro RV, Sotto MN, Azevedo LS, Ianhez LE, Rivitti EA. Acitretin and skin cancer in kidney transplanted patients. Clinical and histological evaluation and immunohistochemical analysis of lymphocytes, natural killer cells and Langerhans' cells in sun exposed and sun protected skin. *Clin Transplant.* 2005;19:115–21.
74. Ismail F, Mitchell L, Casabonne D, Gulati A, Newton R, Proby CM, et al. Specialist dermatology clinics for organ transplant recipients significantly improve compliance with photoprotection and levels of skin cancer awareness. *Br J Dermatol.* 2006;155:916–25.
75. Fuente MJ, Sabat M, Roca J, Lauzurica R, Fernandez-Figueras MT, Ferrandiz C. A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2003;149:1221–6.
76. Ferrandiz C, Fuente MJ, Ribera M, Bielsa I, Fernandez MT, Lauzurica R, et al. Epidermal dysplasia and neoplasia in kidney transplant recipients. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33:590–6.
77. Johnson TM, Ratner D, Nelson BR. Soft tissue reconstruction with skin grafting. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:151–65.
78. Del Rosso JQ. An update on newer topical therapies for actinic keratoses: Advances and applications. *J Drugs Dermatol.* 2003;2:35–9.
79. Ehrig T, Cockerell C, Piacquadio D, Dromgoole S. Actinic keratoses and the incidence of occult squamous cell carcinoma: A clinical-histopathologic correlation. *Dermatol Surg.* 2006;32:1261–5.
80. Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: Systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:1251–5.
81. Perrett CM, McGregor JM, Warwick J, Karran P, Leigh IM, Proby CM, et al. Treatment of post-transplant premalignant skin disease: A randomized inpatient comparative study of 5-fluorouracil cream and topical photodynamic therapy. *Br J Dermatol.* 2007;156:320–8.
82. Rowe DE, Carroll RJ, Day Jr CL. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:976–90.
83. Serra-Guillen C, Nagore E, Hueso L, Llombart B, Requena C, Sanmartin O, et al. A randomized comparative study of tolerance and satisfaction in the treatment of actinic keratosis of the face and scalp between 5% imiquimod cream and photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate. *Br J Dermatol.* 2011;164:429–33.
84. Petrovich Z, Parker RG, Luxton G, Kuisk H, Jepson J. Carcinoma of the lip and selected sites of head and neck skin. A clinical study of 896 patients. *Radiother Oncol.* 1987;8:11–7.
85. Graham GF. Cryosurgery in the management of cutaneous malignancies. *Clin Dermatol.* 2001;19:321–7.
86. Ulrich C, Bichel J, Euvrard S, Guidi B, Proby CM, van de Kerkhof PC, et al. Topical immunomodulation under systemic immunosuppression: Results of a multicentre, randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratoses in kidney, heart, and liver transplant patients. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl 2:25–31.
87. Ulrich C, Hackethal M, Ulrich M, Howorka A, Forschner T, Sterry W, et al. Treatment of multiple actinic keratoses with topical diclofenac 3% gel in organ transplant recipients: A series of six cases. *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 3:40–2.
88. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: A comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl 2:34–40.
89. Meijer BU, de Waard-van der Spek FB. Allergic contact dermatitis because of topical use of 5-fluorouracil (Efudix cream). *Contact Dermatitis.* 2007;57:58–60.
90. Levy S, Furst K, Chern W. A pharmacokinetic evaluation of .5% and 5% fluorouracil topical cream in patients with actinic keratosis. *Clin Ther.* 2001;23:908–20.
91. Solaraze[®] ficha técnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [acceso 3 May 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=73714&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
92. Nelson C, Rigel D. Long-term follow up of diclofenac sodium 3% in 2.5% hyaluronic acid gel for actinic keratosis: One-year evaluation. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2009;2:20–5.
93. Wolf Jr JE, Taylor JR, Tschen E, Kang S. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol.* 2001;40:709–13.
94. Patel MJ, Stockfleth E. Does progression from actinic keratosis and Bowen's disease end with treatment: Diclofenac 3% gel, an old drug in a new environment? *Br J Dermatol.* 2007;156 Suppl 3:53–6.
95. Kowalzik L, Ziegler H. Photoallergic contact dermatitis from topical diclofenac in Solaraze gel. *Contact Dermatitis.* 2006;54:348–9.
96. Ulrich C, Johannsen A, Rowert-Huber J, Ulrich M, Sterry W, Stockfleth E. Results of a randomized, placebo-controlled safety and efficacy study of topical diclofenac 3% gel in organ transplant patients with multiple actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* 2010;20:482–8.
97. Aldara[®] ficha técnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [acceso 3 May 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document.library/EPAR.-.Product.Information/human/000179/WC500023122.pdf
98. Lebwahl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: Results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:714–21.
99. Stockfleth E, Christophers E, Benninghoff B, Sterry W. Low incidence of new actinic keratoses after topical 5% imiquimod cream treatment: A long-term follow-up study. *Arch Dermatol.* 2004;140:1542.
100. Stockfleth E, Sterry W, Carey-Yard M, Bichel J. Multicentre, open-label study using imiquimod 5% cream in one or two 4-week courses of treatment for multiple actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol.* 2007;157 Suppl 2:41–6.
101. Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol.* 2007;157:133–41.
102. Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, Moore JK, Ling M, Fox TL, et al. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two

- courses of treatment for actinic keratoses on the head. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:265–8.
103. Lee PK, Harwell WB, Loven KH, Phillips TJ, Whiting DA, Andres KL, et al. Long-term clinical outcomes following treatment of actinic keratosis with imiquimod 5% cream. *Dermatol Surg.* 2005;31:659–64.
 104. Braathen LR, Szeimies RM, Basset-Seguín N, Bissonnette R, Foley P, Pariser D, et al. Guidelines on the use of photodynamic therapy for nonmelanoma skin cancer: An international consensus. *International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology, 2005. J Am Acad Dermatol.* 2007;56:125–43.
 105. Morton CA, Brown SB, Collins S, Ibbotson S, Jenkinson H, Kurwa H, et al. Guidelines for topical photodynamic therapy: Report of a workshop of the British Photodermatology Group. *Br J Dermatol.* 2002;146:552–67.
 106. Tschen EH, Wong DS, Pariser DM, Dunlap FE, Houlihan A, Fardon MB. Photodynamic therapy using aminolaevulinic acid for patients with nonhyperkeratotic actinic keratoses of the face and scalp: Phase IV multicentre clinical trial with 12-month follow up. *Br J Dermatol.* 2006;155:1262–9.
 107. Radakovic-Fijan S, Blecha-Thalhammer U, Kittler H, Honigs-mann H, Tanew A. Efficacy of 3 different light doses in the treatment of actinic keratosis with 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy: A randomized, observer-blinded, intrapatient, comparison study. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:823–7.
 108. Babilas P, Landthaler M, Szeimies RM. Photodynamic therapy in dermatology. *Eur J Dermatol.* 2006;16:340–8.
 109. Metvix® ficha técnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [acceso 3 May 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64968&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
 110. Kaufmann R, Spelman L, Weightman W, Reifenberger J, Szeimies RM, Verhaeghe E, et al. Multicentre intraindividual randomized trial of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy vs. cryotherapy for multiple actinic keratoses on the extremities. *Br J Dermatol.* 2008;158:994–9.
 111. Gupta AK. The management of actinic keratoses in the United States with topical fluorouracil: A pharmacoeconomic evaluation. *Cutis.* 2002;70:30–6.
 112. Lawrence N, Cox SE, Cockerell CJ, Freeman RG, Cruz Jr PD. 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;131:176–81.
 113. Gupta AK, Davey V, McPhail H. Evaluation of the effectiveness of imiquimod and 5-fluorouracil for the treatment of actinic keratosis: Critical review and meta-analysis of efficacy studies. *J Cutan Med Surg.* 2005;9:209–14.
 114. Rhavar M, Lamel SA, Maibach HI. Randomized, vehicle-controlled trials of topical 5-fluorouracil therapy for actinic keratosis treatment: An overview. *Immunotherapy.* 2014;4:939–45.
 115. Johnson MR, Hageboutros A, Wang K, High L, Smith JB, Diasio RB. Life-threatening toxicity in a dihydropyrimidine dehydrogenase-deficient patient after treatment with topical 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res.* 1999;5:2006–11.
 116. Actikerall® ficha técnica. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [acceso 3 May 2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=77675&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
 117. Schlaak M, Simon JC. Topical treatment of actinic keratoses with low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid-pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014;8:174–8.
 118. Lebwahl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2012;366:1010–9.
 119. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis-First line National Institute for Health Research (NIHR)-National Horizon Scanning Centre Company Publication; 2010.
 120. Lebwahl M, Shumack S, Stein Gold L, Melgaard A, Larsson T, Tyring SK. Long-term follow-up study of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratoses. *JAMA Dermatol.* 2013;149:666–70.
 121. Szeimies RM, Bichel J, Ortonne JP, Stockfleth E, Lee J, Meng TC. A phase II dose-ranging study of topical resiquimod to treat actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2008;159:205–10.
 122. Berman B, Bienstock L, Kuritzky L, Mayeaux Jr EJ, Tyring SK. Actinic keratoses: Sequelae and treatments. Recommendations from a consensus panel. *J Fam Pract.* 2006;55 Suppl:1–8.
 123. Schwartz RA, Bridges TM, Butani AK, Ehrlich A. Actinic keratosis: An occupational and environmental disorder. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:606–15.
 124. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: A clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol.* 2014;87:425–34.
 125. Fenske NA, Spencer J, Adam F. Actinic keratoses: Past, present and future. *J Drugs Dermatol.* 2014;9:s45–9.
 126. Strickland PT, Vitasa BC, West SK, Rosenthal FS, Emmett EA, Taylor HR. Quantitative carcinogenesis in man: Solar ultraviolet B dose dependence of skin cancer in Maryland watermen. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81:1910–3.
 127. Pandey S, Mercer SE, Dallas K, Emanuel PO, Goldenberg G. Evaluation of the prognostic significance of follicular extension in actinic keratoses. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;5:25–8.