



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Queratosis actínica: un proceso ancestral, nuevos conceptos y enfoques terapéuticos



Actinic Keratosis: New Concepts and Therapeutic Approaches for an Ancestral Condition

A. Alomar

Departamento de Dermatología, Institut Universitari Quiron Dexeus, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Escribiendo en la revista especializada en dermatología más prestigiosa en nuestro país, es evidente que no profundizaré en la descripción de la queratosis actínica (QA), aunque mis años de experiencia me permitirán hacer una descripción instructiva y fácil de leer en relación con el concepto y la evolución terapéutica.

España es un país mediterráneo con alta incidencia de QA; estamos en un país con muchos días al año de buena insolación, tenemos costas maravillosas y un mar acogedor en el 70% del territorio. El hecho de que hace más de 5.000 años tribus celtas procedentes del Norte de Europa invadiesen la península, hace que entre nuestra población persista mucha gente con piel y ojos claros, con mayor tendencia al fotoenvejecimiento.

La QA es una de las manifestaciones clínicas típicas del fotoenvejecimiento y casi toda nuestra población, en mayor o menor grado, puede manifestar alguna lesión compatible con este diagnóstico a partir de los 50 años, que hoy en día ya no puede considerarse solo un problema cosmético.

Durante muchos años el concepto sobre la QA era el de una lesión premaligna. Sin embargo, en 2003 Cockerel¹ insistió con evidencias histopatológicas en definir el proceso como neoplasia intraepidérmica y desarrolló el concepto *Keratinocyte Intraepidermic Neoplasia* (KIN) tipos I, II y III según el grado de invasión epidérmica y con riesgo de transformación a carcinoma escamoso invasivo.

Desde entonces los expertos aceptan considerar las QA como verdaderas neoplasias *in situ* o intraepidérmicas^{2,3}. Se estima que la capacidad de desarrollo, crecimiento y de evolución a carcinoma escamoso invasivo puede ser del 5 al 20% de las lesiones preexistentes, incluidas las lesiones subclínicas.

Esta evidencia ha llevado a que en las *guidelines* del *European Dermatology Forum* en 2006 se afirme «que aunque la progresión maligna es imposible de predecir, puede ocurrir y por ello las queratosis actínicas deben tratarse»⁴.

En un artículo reciente de ACTAS DERMO-SIFILIOGRÁFICAS se ha publicado la adaptación española de la actualización de la guía europea⁵.

Más reciente es el concepto denominado campo de cancerización, referido a las lesiones subclínicas y a las células mutadas en áreas fotoexpuestas. Esta nueva propuesta está relacionada con el riesgo de desarrollo de carcinomas escamosos en toda el área, no solo sobre las lesiones visibles, sino también en zonas de lesiones subclínicas y células mutadas por la continua influencia de irradiación solar-luz ultravioleta, con consecuencias no solo mutagénicas, sino también inmunosupresoras, hoy en día perfectamente descritas y conocidas^{6,7}.

En mi recuerdo, el tratamiento vigente durante décadas consistente en la destrucción mediante legrado y electrocoagulación con posible cicatriz residual, o el uso de nieve carbónica prensada, sistema primitivo de crioterapia que daba lugar a una cicatriz hipocrómica, se antoja, a la luz de estos descubrimientos, discutible, al menos para todas las lesiones.

Correo electrónico: agustin.alomar@quiron.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2014.06.002>

0001-7310/© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEDV. Todos los derechos reservados.

La introducción de la crioterapia en spray de nitrógeno líquido, consiguiendo fácilmente la congelación necesaria, junto a la comodidad de aplicación y más o menos aceptables resultados, le han catapultado como el procedimiento más utilizado en el tratamiento de lesión por lesión. Es probable que, a pesar de su veteranía, siga siendo hoy en día el primer tratamiento empleado en la clínica diaria ambulatoria en nuestro medio.

También recuerdo los principios de la crema con 5-fluorouracilo (5-Fu) que ya permitía tratamientos de campo con muy buenos resultados, pero con una reacción inflamatoria y de exulceración muy dolorosa que en ocasiones comprometía el cumplimiento.

El 5-Fu disminuye la proliferación celular, especialmente en células con mitosis aumentada, mediante su principio activo la 5-fluorodesoxiuridina monofosfato, antimetabolito análogo de la pirimidina, que interfiere en la síntesis de ADN a través de inhibir la timidilato sintetasa y en menor medida la transcripción del ARN.

Un avance fue la combinación de ácido retinoico tópico con la crema de 5-Fu, que permitió mejores resultados y en menos tiempo.

El 5-Fu sigue siendo un tratamiento excelente, y en un reciente artículo de revisión ha sido considerado el tratamiento más efectivo, pudiéndose utilizar en zonas extensas, únicamente limitado por su tolerancia⁸.

Existe un artículo muy interesante del grupo del Hospital Charité de Berlín en el que se comparan a nivel clínico, histopatológico e incluso inmunohistoquímico, la eficacia de 5-Fu con imiquimod (Im) y crioterapia a las 4 semanas de tratamiento⁹; 5-Fu e Im fueron equivalentes desde un punto de vista de la eficacia clínica y ambos superiores al uso de crioterapia. En cuanto a los resultados histológicos Im resultó ligeramente superior a 5-Fu, siendo ambos muy superiores a la crioterapia.

En el análisis de *p53* también Im fue superior a 5-Fu y ambos fueron superiores a la crioterapia. Desde un punto de vista cosmético los resultados con Im fueron superiores tanto a 5-Fu como a crioterapia.

Otro inconveniente importante es que no esté comercializado en nuestro país y deba prescribirse como fórmula magistral, circunstancia que podría cambiar próximamente.

En un reciente estudio multicéntrico realizado en España en 2009-2010 durante un año y medio, el estudio AKCES, un estudio observacional (referencia personal, datos no publicados) se registró el tratamiento indicado y aplicado a los primeros 5 casos de pacientes con QA múltiples que entrasen en la consulta en 67 centros hospitalarios dermatológicos de toda la península. Los tratamientos utilizados en esta revisión fueron: solo imiquimod en el 47,1% de los casos, crioterapia en el 33,5%, terapia fotodinámica en el 6,5% y otros tratamientos o combinaciones en un 12,6% de casos.

Volviendo al interés del campo de cancerización, varios artículos que hoy consideramos antiguos señalan que el uso continuo de filtros solares consigue la involución de QA incipientes. Actualmente se están realizando ensayos clínicos para demostrar que el añadir la fotoliasa, una enzima que es capaz de reparar alteraciones del daño en el ADN de los queratinocitos a los filtros solares, tendría un efecto de mayor de eficacia, seguridad y tolerabilidad para el tratamiento del campo de cancerización en pacientes con predisposición a QA y cáncer de piel no melanoma.

El uso de la terapia fotodinámica con ácido aminolevulínico (ALA) y luz se inició en Estados Unidos y posteriormente en Europa con el uso de metilaminolevulinato (MAL). Ambos sistemas han progresado con éxito notable por sus buenos resultados, aunque presentan algunas dificultades: se precisan varias sesiones, aparataje específico, tiempo notable para las sesiones y en algunos casos anestesia en forma de bloqueos tronculares en algunas zonas a tratar debido al dolor intenso que puede producirse durante la irradiación.

Sin embargo, su eficacia parece demostrada con buenos resultados según indican las guías europeas^{10,11}.

Recientemente ha llegado a nuestro país el 5-ALA en nanopartículas que parece mejorar la biodisponibilidad y aumenta la fototoxicidad contra las células tumorales¹².

En 2007 tuve el placer de participar como investigador principal en el estudio multicéntrico europeo para el registro de la indicación de Im al 5% para el tratamiento de las QA¹³.

El mecanismo de acción de Im es bien conocido, induciendo la activación de la respuesta inmune adquirida e innata para destruir las células anormales en toda la zona de aplicación.

Los resultados obtenidos indicaron resolución clínica e histológica total en el 55% del área tratada, aunque se ha publicado la presencia de aclaramiento clínico en el 83% de los pacientes¹⁴.

El protocolo propuesto en su día, de 2 ciclos de 4 semanas, es difícil de seguir si en el primer ciclo la reacción inflamatoria es exagerada, ya que el paciente es reactivo a una segunda tanda.

Tampoco la limitación a un área de 25 cm² de la propuesta inicial se aplica en la práctica clínica de forma estricta. De este modo, es habitual aplicarlo en zonas más extensas que la indicadas en la ficha técnica, ya que el contenido de un sobre permite la aplicación en una superficie algo mayor, aunque hay que tener en cuenta que la utilización de más de un sobre de producto puede producir en algunos pacientes un síndrome pseudogripal por la conocida liberación de interferón, entre otros de sus mecanismos de acción.

Otra molécula de aparición reciente utilizada en tratamientos de campo de cancerización es el diclofenaco al 3% en ácido hialurónico 2,5%. El tratamiento es aplicado por el propio paciente, 2 veces al día durante 16 semanas, aplicando una cantidad aproximada de 4g, con un máximo de 8g.

Es un tratamiento algo tedioso debido su duración, pero la mayoría de las veces bien tolerado, aunque en algunos casos puede producir cierto grado de inflamación e incluso fotosensibilidad (efecto secundario conocido de varios AINE). El mecanismo de acción tardó en desentrañarse, aunque hoy en día la acción inhibiendo la vía de la Cox 2 y su efecto de inducción de apoptosis parece clarificarlo¹⁵.

En la actualidad van apareciendo nuevas fórmulas para tratar esta enfermedad tan frecuente en nuestro país, como el ingenol mebutato (IM) 0,015-0,05% en gel. Aunque no hay evidencia clara de su mecanismo de acción, se ha descrito su efecto a través de la afectación de la membrana celular de los queratinocitos displásicos y también sobre las mitocondrias de dichas células. Además induce infiltración de neutrófilos y producción de citoquinas proinflamatorias con citotoxicidad secundaria.

Esto conlleva posibles efectos secundarios como la irritación e inflamación de la zona tratada, pero con una gran ventaja, como es su forma de aplicación en solo 2 o 3 días¹⁶. La irritación puede durar varias semanas y hoy por hoy la indicación es en solo una superficie de 25 cm². Tampoco está claramente demostrada la persistencia del efecto en seguimientos a largo plazo.

En varios países europeos está comercializado un tratamiento para lesiones específicas que consiste en la aplicación de un preparado de 5-Fu 0,5% + ácido salicílico 10%, que parece muy útil en el tratamiento de lesiones puntuales, incluso hiperqueratósicas, y posiblemente esté muy pronto disponible en nuestro país^{17,18}.

El futuro nos depara una nueva formulación de imiquimod al 3,75% con buenos resultados, ya comercializada en EE. UU. y en algunos países europeos, indicado en el tratamiento del campo de cancerización. El tratamiento consiste en la realización de 2 ciclos cortos de 2 semanas de duración con descanso de 2 semanas. Este tratamiento permite el aclaramiento completo de las lesiones en el 35% de los casos y parcial en un 60%^{19,20}. Estos estudios de campo completo demostraron la aparición de lesiones clínicamente invisibles al inicio a las 2 semanas de tratamiento (efecto L-max), demostrando una mayor eficacia al tratar toda la zona afectada²¹.

Como vemos, una afección casi banalizada hace unos años por su gran incidencia por encima de los 50 años está adquiriendo un papel importante desde las modificaciones en su concepto, por un mayor conocimiento de la importancia fotobiológica en el proceso de cancerización, tanto en la inducción como en la progresión del cáncer de piel no melanoma, como por la gran oferta terapéutica actual a nuestro alcance para curar lo mejor posible a nuestros pacientes²²⁻²⁹.

Esta variedad terapéutica permitirá al dermatólogo ya concienciado dedicar su conocimiento a conseguir, además de la prevención mediante las explicaciones pertinentes sobre la utilización de filtros solares, incorporar todo el nuevo arsenal disponible tanto de forma individual como combinando los tratamientos dirigidos a lesiones individuales hiperqueratósicas con los dirigidos a tratar el campo de cancerización, explicando adecuadamente cada opción para obtener el mejor cumplimiento posible y así conseguir los resultados esperados de curación.

Conflicto de intereses

El autor declara que es asesor o consultor en ocasiones de laboratorios MEDA, Leopharma y Almirall.

Agradecimientos

A las Dras. Fania Muñoz y Anna Lopez por su colaboración

Bibliografía

- Cockerell CJ. Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. *Br J Dermatol.* 2003;149 Suppl 66:34-6.
- Ackermann AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2006;155:9-22.
- Rowert-Huber J, Patel MJ, Forschner 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.
- Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* 2006;16:599-606.
- Ferrándiz C, Fonseca-Capdevila E, García-Diez A, Guillén-Barona C, Belinchón-Romero I, Redondo-Bellón P, et al. Adaptación española de la guía europea para la evaluación y tratamiento de la queratosis actínica. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:378-93.
- Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H, European Skin Academy. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: A European Consensus. *Eur J Dermatol.* 2008;18:651-9.
- Stockflet E, Ortonne JP, Alomar A. Actinic keratosis and field cancerisation. *Eur J Dermatol.* 2011;(Supp 21):1-12.
- Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome «participant complete clearance» in non immunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: A follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol.* 2013;169:250-9.
- Krawtchenko N, Rowert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomized 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;157:34-40.
- Morton CA, Szeimies R-M, Sidoroff A, Braathen LR. European guidelines for topical photodynamic therapy part 1: Treatment delivery and current indications-actinic keratoses, Bowen's disease, basal cell carcinoma. *JEADV.* 2013;27:536-44.
- Fernández Guarino M, Harto A, Sánchez-Ronco M, Pérez-García B, Marquet A, Jaén P. Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional del tratamiento de queratosis actínicas múltiples con metilaminolevulinato tópico y luz roja: resultados en la práctica clínica y correlación con la imagen de fluorescencia. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:799-887.
- Shi L, Wang X, Zhao F, Luan H, Tu Q, Huang Z, et al. In vitro evaluation of 5-aminolevulinic acid (ALA) loaded PLGA nanoparticles. *Int J Nanomedicine.* 2013;8:2669-76.
- 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 of the head. *Br J Dermatol.* 2007;157:133-41.
- Stockflet 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.
- Martin GM, Stockfleth E. Diclofenac sodium 3% gel for the management of actinic keratosis: 10+ years of cumulative evidence of efficacy and safety. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:600-8.
- Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2012;366:15.
- Stockfleth E, Kerl H, Zwingers T, Willers C. Low-dose 5-fluorouracil in combination with salicylic acid as a new lesion-directed option to treat topically actinic keratoses: Histological and clinical study results. *Br J Dermatol.* 2011;165:1101-8.
- Stockfleth E, Zwingers T, Willers C. Recurrence rates and patient assessed outcomes of 0,5% 5-fluorouracil in combination with salicylic acid treating actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* 2012;22:370-4.
- 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.* 2010;62:582–90.
20. Hanke CW, Swanson N, Bruce S, Berman B, Kulp J, Levy S. Complete clearance is sustained for at least 12 months after treatment of actinic keratoses of the face or balding scalp via daily dosing with imiquimod 3.75% or 2.5% cream. *J Drugs Dermatol.* 2011;10:165–9.
 21. Stockflet E, Gupta G, Peris K, Aractingii S, Dakovic R, Alomar A. Reduction in lesions from Lmax: A new concept for assessing efficacy of field-directed therapy for actinic keratosis. Results with imiquimod 3.75%. *Eur J Dermatol.* 2014;24:23–7.
 22. Rosen T. Reexamination of field-directed therapy for actinic keratosis. *Cutis.* 2012;90:163–5.
 23. Stockfleth E. The paradigm shift in treating actinic keratosis: A comprehensive strategy. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:1462–7.
 24. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:28–38.
 25. Rigel DS, Stein Gold LF. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:20–7.
 26. Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: Barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:2–9.
 27. Berman B, Cockerell CJ. Pathobiology of actinic keratosis: Ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:10–9.
 28. Spencer J. Understanding actinic keratosis: Epidemiology, biology, and management of the disease. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:1.
 29. Esmann S, Jemec GB. Patients' perceptions of topical treatments of actinic keratosis. *J Dermatol Treat.* 2014;25:375–9.