



*De la práctica
centrada en
la enfermedad
a la atención
centrada en
las personas*

pautas de actuación y seguimiento

Queratosis actínica

Solicitada acreditación
a la Comisión de Formación
Continuada de las
Profesiones Sanitarias
N.º Exp.: 07-AFOC-04282.6/2014



*De la práctica
centrada en
la enfermedad
a la atención
centrada en
las personas*

pautas de actuación y seguimiento

Queratosis actínica

Coordinador General:

Dr. Jesús Lozano Olivares

*Director de la Fundación para
la Formación del Consejo General de
Colegios Oficiales de Médicos*

Coordinadores Científicos:

Dra. Isabel Longo Imedio

*Servicio de Dermatología.
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla,
Madrid*

Dr. Carlos Serra Guillén

*Servicio de Dermatología. Instituto Valenciano
de Oncología, Valencia*

Autores:

Dr. Salvador Arias Santiago

*Unidad de Gestión Clínica de Dermatología.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves,
Granada*

Dr. Juan Luis Artola Igarza

*Servicio de Dermatología. Hospital
de Galdakao-Usansolo, Galdakao-Bizkaia*

Dra. Elena de las Heras Alonso

*Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid*

Dra. Montserrat Fernández Guarino

*Servicio de Dermatología.
Hospital de la Cruz Roja, Madrid*

Dr. Daniel Jesús Godoy Díaz

*Servicio de Dermatología. Hospital Regional
Universitario, Málaga*

Dr. José Luis López Esteban

*Servicio de Dermatología. Hospital Universitario
Fundación Alcorcón, Madrid*

Dr. Miguel Lova Navarro

*Servicio de Dermatología. Hospital Regional
Universitario, Málaga*

Dr. Leandro J. Martínez Pilar

*Servicio de Dermatología. Hospital Regional
Universitario, Málaga*

Dra. Mercedes Redondo Sánchez

*Centro de Salud de Atención Primaria El Torito,
Madrid*

Dra. Dolores Sánchez Aguilar

*Servicio de Dermatología.
Hospital Clínico Universitario, Santiago de
Compostela*

Dr. Agustí Toll i Abelló

*Servicio de Dermatología. Hospital del Mar,
Barcelona*

Test de evaluación para acreditación

Para realizar el test de evaluación y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse al Campus Virtual de la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial, web:

<http://formacion.ffomc.org>



Cedaceros, 10
28014 Madrid
Tel.: 91 426 06 41. Fax: 91 426 06 40
www.ffomc.org



Alberto Alcocer, 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra, pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-7867-287-5
Depósito Legal: M-4433-2015

Sumario

Prólogo	7
Introducción <i>Dra. Isabel Longo Imedio, Dr. Carlos Serra Guillén</i>	9
1. Definición y clasificación <i>Dr. Juan Luis Artola Igarza</i>	11
2. Epidemiología de las queratosis actínicas <i>Dr. Daniel Jesús Godoy Díaz, Dr. Miguel Lova Navarro, Dr. Leandro J. Martínez Pilar</i>	21
3. Formas clínico-histológicas <i>Dra. Dolores Sánchez Aguilar</i>	27
4. Diagnóstico de queratosis actínicas <i>Dra. Elena de las Heras Alonso, Dr. José Luis López Estebaranz</i>	37
5. Tratamiento de la queratosis actínica <i>Dra. Monsterrat Fernández Guarino, Dr. Agustí Toll i Abelló</i>	51
6. Prevención. Estrategias de prevención primaria, secundaria y terciaria <i>Dr. Salvador Arias Santiago, Dra. Mercedes Redondo Sánchez</i>	63
7. Coordinación y comunicación entre niveles asistenciales <i>Dra. Mercedes Redondo Sánchez</i>	79
8. Pautas de actuación <i>Dra. Isabel Longo Imedio, Dr. Carlos Serra Guillén</i>	81
Test evaluación para acreditación	85

Prólogo

En el año 2002, la Organización Médica Colegial (OMC), con la colaboración del Ministerio de Sanidad y Consumo, puso en marcha un singular proyecto de información y formación activa a los profesionales sanitarios a través de las Guías de Buena Práctica Clínica, dirigidas fundamentalmente a los médicos de Atención Primaria, y las Guías de Evidencia, dirigidas a los profesionales de Atención Especializada.

Durante 10 años se han puesto a disposición de los profesionales sanitarios casi un centenar de estas guías, abarcando la práctica totalidad de las áreas clínicas y de los diagnósticos más prevalentes en los diferentes niveles asistenciales.

En este año 2014, el Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España (CGCOM) y el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) continúan la colaboración, encaminada a proporcionar a los profesionales sanitarios documentos de ayuda a la toma de decisiones a través de las **pautas de actuación y seguimiento (pas)**, serie de publicaciones sucesivas y complementarias, cuya finalidad es impulsar el paso de una práctica centrada en la enfermedad a la atención centrada en el enfermo, la cual tiene en cuenta no solo la consulta, sino también la continuidad de la asistencia y el seguimiento del paciente.

El programa de publicaciones **pas**, coordinado por la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial (FFOMC), está dirigido tanto a los profesionales de Atención Primaria como a los profesionales de Atención Especializada, y constituirá una herramienta de formación médica acreditada, accesible desde el campus virtual de la FFOMC, a través de la cual los profesionales actualizarán su conocimiento científico.

Los contenidos científicos serán elaborados por expertos en cada materia, a partir de la mejor información útil disponible en la bibliografía actual, siguiendo de manera rigurosa la metodología de revisión crítica de literatura científica y, al mismo tiempo, se redactarán de forma sencilla, práctica y didáctica, con objeto de cumplir su doble misión, informativa y formativa.

Por último, y como elemento diferencial de esta serie, se introducen elementos clínico-deontológicos que permitirán al profesional médico tener como constante asistencial los criterios éticos que deben estar presentes siempre en su práctica diaria.

Tanto para el CGCOM como para el MSSSI supone una gran satisfacción el desarrollo de estas publicaciones, que esperamos sean de gran utilidad para la mejora de la atención a los pacientes.

D. Juan José Rodríguez Sendín
Presidente FFOMC

D.^a M.^a Mercedes Vinuesa Sebastián
*Directora General de Salud Pública,
Calidad e Innovación (MSSSI)*

Introducción

La queratosis actínica constituye una forma incipiente de cáncer cutáneo no melanoma que con frecuencia se desarrolla en forma de múltiples lesiones. El cáncer cutáneo no melanoma es 7 veces más frecuente que el melanoma, pero, dada su escasa mortalidad, se tiende a infraestimar el notable impacto que tiene en la calidad de vida de los pacientes aparte del importante gasto sanitario que supone por su elevada incidencia. Se estima que más del 5% de la población en Europa occidental mayor de 40 años presenta lesiones de queratosis actínica; este porcentaje se incrementa de forma considerable cuando se analizan subgrupos de edad más avanzada.

La queratosis actínica como forma incipiente de carcinoma epidermoide superficial puede evolucionar a formas invasivas que requieren un tratamiento más agresivo. La mayoría de los pacientes no consulta por este motivo, ya que las lesiones rara vez producen síntomas de gravedad; con frecuencia se palpan como lesiones ásperas en zonas de importante daño actínico, como áreas de calvicie en el cuero cabelludo de varones, la cara, el dorso de las manos y la parte superior del tronco.

Es importante que el médico de Atención Primaria se familiarice con el diagnóstico y manejo de estas lesiones que tienen un gran polimorfismo clínico y múltiples modalidades de tratamiento en función del número y distribución de las mismas. Con ese objetivo hemos desarrollado las *Pautas de Actuación y Seguimiento en Queratosis Actínica* donde, a lo largo de seis capítulos, se discuten los aspectos más relevantes en cuanto a su clasificación, epidemiología, formas clínicas, diagnóstico, tratamiento y prevención. Además hemos incorporado un capítulo sobre “Coordinación y comunicación entre niveles asistenciales” donde se resumen una serie de estrategias para optimizar la atención al paciente, con frecuencia de edad avanzada y con elevada demanda de recursos asistenciales. Por último, hemos desarrollado un esquema de actuación donde se señalan las indicaciones de tratamiento en función de las características del enfermo y de las lesiones de queratosis actínica.

Dra. Isabel Longo Imedio

Servicio de Dermatología

Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla

Dr. Carlos Serra Guillén

Servicio de Dermatología

Instituto Valenciano de Oncología

Definición y clasificación

Dr. Juan Luis Artola Igarza

Servicio de Dermatología. Hospital de Galdakao-Usansolo, Galdakao-Bizkaia

Concepto de carcinoma epidermoide no invasivo. Clasificación según grado de displasia

La queratosis actínica (QA), según la OMS, es una neoplasia intraepidérmica frecuente de la piel dañada por el sol de individuos caucásicos caracterizada por una atipia variable de los queratinocitos⁽¹⁾. En la historia se ha denominado queratosis senil (Dubreuilh, 1896), queratoma senil (Freudental, 1926) o actualmente QA (Pinkus, 1958), que se refiere al aspecto de la lesión –una escama áspera por engrosamiento de la capa córnea– y su etiología –radiación solar ultravioleta (UV)^(2, 3)–, pero no a su histopatología o patobiología⁽⁴⁾. Hay una considerable controversia en relación con la naturaleza de la QA y, aunque algunos opinan que es una condición premaligna⁽⁵⁾, por sus características histológicas y de biología molecular son carcinomas epidermoides (CE) intraepidérmicos⁽⁶⁾ y, por tanto, son *ab initio* una forma de CE superficial tipo QA^(3, 4, 7). Esto no es aceptado por todos y se considera una “definición a criterio de expertos”, con un nivel de evidencia 4 y un grado de recomendación D⁽⁸⁾.

La QA se define actualmente como un CE in situ de la piel⁽⁹⁾. Forma, junto con el CE in situ tipo enfermedad de Bowen, el CE no invasivo. Cuando la proliferación de queratinocitos atípicos atraviesa la membrana basal cutánea y avanza a la dermis papilar y/o reticular se denomina CE o de células escamosas invasivo, y sin tratamiento puede producir metástasis y poner en riesgo la vida del paciente^(5, 9, 10). El CE invasivo puede aparecer *de novo*, pero la mayor parte se presenta de lesiones precursoras, como las QA⁽¹¹⁾, y aparecen en las biopsias conjuntamente⁽⁶⁾. Aunque epidemiológicamente diferentes, los CE invasivos también pueden darse tras quemaduras, úlceras crónicas e infecciones crónicas de la piel⁽⁶⁾.

Las QA son lesiones cutáneas crónicas fotoinducidas por la radiación UVB. En este sentido, el concepto de síndrome de neoplasia actínica⁽¹²⁾ abarca las manifestaciones del daño crónico por UV, como neoplasias cutáneas (carcinoma basocelular, CE, QA), y signos de fotoenvejecimiento, como léntigos solares, arrugas, telangec-

tasias y elastosis solar⁽⁶⁾. Las QA son un importante biomarcador de riesgo de los individuos con una gran exposición acumulativa de UV que podrán desarrollar un cáncer cutáneo no melanoma^(5, 13, 14). Sería una enfermedad crónica que implica una necesidad de realizar intervenciones terapéuticas y preventivas para disminuir la morbilidad y mortalidad de una población cada vez más numerosa⁽¹²⁾.

Las QA son una enfermedad que motiva muchas consultas médicas y cuya frecuencia está aumentando por el envejecimiento de la población y el aumento de actividades al aire libre⁽¹¹⁾. Se diagnostican clínicamente sin confirmación histopatológica, de ahí su dificultad de cuantificación en bases de datos histológicas y en los registros de cáncer⁽¹⁵⁾. En España, igual que en otros países de nuestro entorno cercano, aparece en un 6% de la población entre 40 y 70 años⁽¹⁶⁾. Las QA suponen un 4,99% de diagnósticos en Atención Primaria y un 8,73% en consultas de dermatología, siendo uno de los motivos de derivación más frecuentes para tratamiento específico⁽¹⁷⁾. Un estudio epidemiológico exhaustivo como motivo de consulta o detección fortuita incrementaría notablemente estas cifras. El papel del médico de Atención Primaria, junto con el dermatólogo, es clave en la detección, tratamiento y prevención del CE⁽¹⁷⁾.

Las QA se reconocen como máculas o pápulas escamosas o queratósicas con una base difusa eritematosa (figuras 1 y 2). Suelen ser menores de 1 cm de diámetro y de color de piel normal a rojas o pardo rojizas. Aparecen en piel fotoexpuesta de personas de piel blanca de edad media y avanzada⁽⁷⁾. La falta de brillo de la piel afecta y la textura áspera como de papel de lija hace que muchas veces se detecte mejor por la palpación⁽⁷⁾. Se localizan con mayor frecuencia en cara, cuero cabelludo alopecico, orejas, antebrazos, piernas, parte superior del tronco y dorso de manos. En el bermellón labial se denomina queilitis actínica. Rara vez son solitarias y el paciente tipo presenta de seis a ocho lesiones evidentes. Un número de 10 o más QA se considera daño actínico extenso^(14, 15). Son asintomáticas, pero pueden molestar produciendo prurito, quemazón o doler y sangrar. Los pacientes con gran daño solar tienen numerosas QA y también QA subclínicas que pueden ser un número 10 veces superior⁽¹⁸⁾.

La fisiopatología de la piel fotodañada demuestra que la QA es la manifestación inicial de un contínuum de la carcinogénesis inducida por luz solar, y la posibilidad de progresión a CE invasivo se ve por perfiles moleculares de ADN^(2, 4). Esta carcinogénesis predispone a las células a una inestabilidad cromosómica incrementando la probabilidad de alteraciones genéticas adicionales inducidas por UVB o promoción carcinogénica que culmina en la expansión clonal de las células inicialmente transformadas. En este sentido, la luz UVB actúa como iniciadora y promotora en la carcinogénesis en QA⁽⁴⁾. El comportamiento biológico de las QA puede ser: 1) remisión espontánea, 2) persistencia sin progresión, o 3) progresión a CE invasivo; un 0,1%-20% de lesiones por año⁽¹⁹⁾ y sin tratamiento pueden metastatizar y causar la

Figura 1. CE in situ tipo QA grado KIN I en frente y labio superior en mujer de 40 años con daño actínico crónico (izda.) y grado III en progresión a CE invasivo en cuero cabelludo alopecico (der.)



muerte^(6, 7). Este tipo de progresión es similar a otras neoplasias, como melanoma in situ o lesiones cervicales, que pueden evolucionar a melanoma metastásico o carcinoma de cérvix⁽⁷⁾, respectivamente.

Las QA pueden permanecer estables o progresar. Los factores de riesgo de progresión incluyen inmunosupresión, historia de cáncer cutáneo no melanoma, localización de alto riesgo (labios, nariz y orejas), sexo masculino, edad avanzada, tipo cutáneo I-III de Fitzpatrick y exposición continua a radiación UV⁽¹⁸⁾. Diferenciar el momento clave en que un CE in situ tipo QA pasa a ser un CE invasivo puede tener implicaciones terapéuticas importantes. Aunque no hay criterios clínicos establecidos para distinguir las QA que progresan⁽¹⁸⁾, los signos que aconsejan una biopsia son: engrosamiento, infiltración o induración de la lesión, tamaño > 1 cm, inflamación, ulceración, sangrado, expansión rápida o palpación dolorosa, rápida recurrencia (2-3 meses) o persistencia de lesión tratada y en casos de zonas de

Figura 2. CE in situ tipo QA grados II-III en dorso de mano en varón de 80 años con historia de trabajo a la intemperie



riesgo (labios, dorso de manos y orejas)^(6, 16). Una exploración sencilla, como la dermatoscopia, puede ayudar a detectar un CE invasivo⁽¹³⁾.

El concepto de campo de cancerización (CC) fue descrito por Slaughter en 1953 para explicar la aparición repetida de tumores en un área de tejido clínicamente sano, sin que ello significara recidivas de un tumor previo⁽²⁰⁾. Este CC corresponde en la piel a zonas expuestas de manera crónica a la radiación ultravioleta y donde se desarrollan QA y otros CE in situ o invasivos en un área que comparte factores predisponentes y alteraciones histológicas y/o genéticas (figura 3). Define una zona con QA visibles, QA subclínicas (diagnóstico histopatológico) y áreas focales de queratinocitos con alteraciones genéticas detectables por estudios moleculares donde se localiza la aparición crónica de QA⁽⁸⁾. Desde el punto de vista terapéutico, 10 o más lesiones en una zona concreta se consideran un CC⁽¹⁴⁾. Son factores predisponentes a presentar un daño actínico extenso o un CC: sexo masculino, edad avanzada, pigmentación clara, alopecia androgénica, arrugas y tendencia a quemaduras solares⁽¹⁵⁾.

Cuando un investigador valora un CC objetiva un conjunto de alteraciones genéticas y moleculares sobre los queratinocitos y los fibroblastos dérmicos producidos por radiación UVB⁽²⁰⁾. La visión del clínico debe ser más pragmática: debe de considerar

Figura 3. Campo de cancerización con CE in situ grados I-III y CE invasivos sangrantes



al CC un campo de minas. La presencia de un CC de QA tiene implicaciones terapéuticas, denominándose actualmente los tratamientos de lesión o de campo si se dirigen a las lesiones individualmente o a toda la zona, respectivamente.

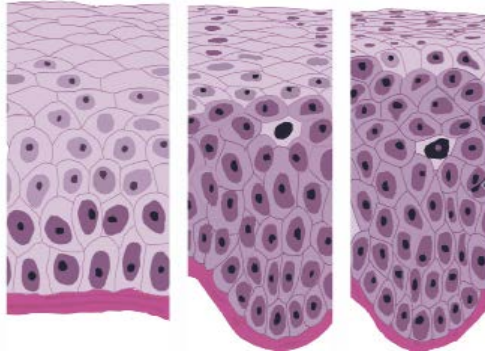
Debido al similar comportamiento biológico y tasas de progresión comparables a otras malignidades intraepidérmicas, varios investigadores propusieron el concepto de la QA como neoplasia intraepitelial queratinocítica (KIN, de sus siglas en inglés), basado en el sistema CIN para cáncer cervical. Esta clasificación según el grado de displasia, muestra una subdivisión en tres grados histomorfológicos (KIN I-III). Se basa en datos clínicos, grado de atipia citológica de los queratinocitos epidérmicos y la extensión de epidermis con queratinocitos atípicos^(2, 10).

- En el grado I (KIN I) son máculas o parches, rosadas, planas, sin asperezas, en piel dañada por el sol; histológicamente, atipia focal de queratinocitos basales del tercio inferior de la epidermis.
- En el grado II (KIN II) clínicamente son pápulas o placas rosadas o rojas, con superficie áspera e hiperqueratósica e induración variable; histológicamente, atipia focal de queratinocitos en 2/3 inferiores de la epidermis

con hiperqueratosis alternando orto y paraqueratosis, acantosis prominente y acúmulos de queratinocitos hacia la dermis papilar superior.

- En el grado III (KIN III) se definen placas rojas escamosas induradas en piel fotodañada, pudiendo ser pigmentadas; histológicamente, proliferación difusa de queratinocitos afectando a todo el espesor epidérmico, paraqueratosis, acantosis, papilomatosis y afectación de estructuras anexas^(2, 10) (figura 4).

Figura 4. Esquema de clasificación KIN (I-III) según si el grado de displasia afecte a la capa basal y suprabasal, 2/3 inferiores o a todo el espesor epidérmico^(2, 10)



Posteriormente, algunos autores recomendaron una modificación de la clasificación KIN para favorecer el diagnóstico y las recomendaciones terapéuticas, considerando un CE in situ precoz tipo QA I, moderado o II y severo o III, con alteraciones superponibles a KIN I, II y III⁽⁷⁾.

Recientemente se ha propuesto un sistema de gradación morfológica de las QA faciales en tres grados, con datos clínicos, datos de un método de exploración accesible como la dermatoscopia, datos histológicos de la clasificación KIN y otros de menor valor práctico en la actualidad, como los recogidos por microscopía confocal in vivo⁽¹³⁾ (tabla 1).

La mayoría de guías de actuación nacionales y de consenso recomiendan el seguimiento por parte de médicos de Atención Primaria y dermatólogos del tratamiento de todas las QA para limitar la morbilidad y la mortalidad asociada al CE invasivo^(14, 15). En general, el tipo de paciente determina el tipo de control. Los pacientes con escasas QA deben ser revisados dos veces al año y los pacientes de alto riesgo (inmunosupresión, historia personal de cáncer cutáneo o QA múltiples de grado 3) deben ser regularmente revisados cada 3-4 meses⁽¹³⁾.

Tabla 1. Gradación morfológica de QA⁽¹³⁾

Grado	Clínica	Dermatoscopia	Confocal	Histopatología
1	QA ligeramente palpable (se nota más que se ve).	Patrón rojo pseudorreticulado.	Áreas focales de patrón alveolar atípico en estrato espinoso.	Queratinocitos atípicos focales basales en 1/3 inferior epidérmico.
2	QA moderadamente gruesa (se toca fácilmente y se ve).	Patrón "en fresa", con fondo eritematoso, con orificios queratósicos foliculares.	Atipia difusa de queratinocitos en estratos espinoso y granuloso con atipia marcada y tamaño y forma diferentes.	Queratinocitos atípicos de forma focal en 2/3 inferiores de epidermis con hiperqueratosis focal y paraqueratosis; acantosis prominente y acúmulos de queratinocitos hacia la dermis papilar.
3	QA muy gruesa, hiperqueratósica (obvia).	Áreas blanco-amarillentas desestructuradas.	Desaparición de patrón alveolar con queratinocitos pleomorfos, conexiones queratinocíticas intercelulares irregulares y desorganización parcial de la arquitectura epidérmica.	Proliferación difusa de queratinocitos en todo el espesor epidérmico; paraqueratosis, acantosis, papilomatosis y afectación de estructuras anexas.

Bibliografía

1. James C, Crawford RJ, Martinka M, Marks R. Actinic keratosis. In: PE LeBoit, G Burg D Weedon, A Sarasin Eds. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology & Genetics. Skin Tumours. Lyon: IARC Press, 2006; 30-3.
2. Yantsos VA, Conrad N, Zabawski E, Cockerell CJ. Incipient intraepidermal cutaneous squamous cell carcinoma: a proposal for reclassifying and grading solar (actinic) keratoses. *Semin Cutan Med Surg* 1999; 18:3-14.
3. Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2006; 155:9-22.
4. Feller L, Khammissa RA, Wood NH, Jadwat Y, Meyerov R, Lemmer J. Sunlight (actinic) keratosis: an update. *J Prev Med Hyg* 2009; 50:217-20.
5. Feldman SR, Fleischer AB Jr. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment implications. *Cutis* 2011; 87:201-7.
6. Dréno B, Amici JM, Basset-Seguín N, Cribier B, Claudel JP, Richard MA. Management of actinic keratosis: a practical report and treatment algorithm from AKTeam™ expert clinicians. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 Mar 11. DOI:10.1111/jdv.12434.
7. Röwert-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; 156:8-12.
8. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.11.004>.
9. Stockfleth E. Squamous Cell Carcinoma In Situ. In: E Stockfleth, T Rosen S Shumack Eds. Springer. Managing Skin Cancer 2010; 51-9.
10. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma (actinic keratosis). *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:11-7.
11. Rigel DS, Stein Gold LF. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:20-7.
12. Weinstock MA, Lee KC, Chren MM, Marcolivio K. VATTC Trial Group. Quality of life in the actinic neoplasia síndrome: the VA Topical Tretinoin Chemoprevention (VATTC) Trial. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:207-15.
13. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, Longo C, Zendri E, Castagnetti F, et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. *Clin Dermatol* 2014; 32:80-7.
14. 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.
15. Flohil SC, Van der Leest RJ, Dowlathshahi EA, Hofman A, De Vries E, Nijsten T. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013; 133:1971-8.

16. Camacho Martínez FM. Queratosis actínicas. Introducción. Concepto y clasificación. *Monogr Dermatol* 2014; 27:3-5.
17. Castillo-Arenas E, Garrido V, Serrano-Ortega S. Motivos dermatológicos de consulta en Atención Primaria. Análisis de la demanda derivada. *Actas Dermosifilograf* 2014; 105:271-5.
18. Samrao A, Cockerell CJ. Pharmacotherapeutic management of actinic keratosis: focus on newer topical agents. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14(4):273-7.
19. Quaedyvlieg 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.
20. Vanharanta S, Massagué J. Field cancerization: something new under the sun. *Cell* 2012; 149:1.179-81.

Epidemiología de las queratosis actínicas

Dr. Daniel Jesús Godoy Díaz

Dr. Miguel Lova Navarro

Dr. Leandro J. Martínez Pilar

Servicio de Dermatología. Hospital Regional Universitario, Málaga

Prevalencia

Las queratosis actínicas (QA) suponen una de las consultas más frecuentes en la práctica clínica dermatológica, consideradas la segunda causa más frecuente de consulta dermatológica en los Estados Unidos, correspondiendo al 14% del total de las visitas⁽¹⁾. En Australia se estima que el 40-50% de la población mayor de 40 años presenta como mínimo una lesión⁽²⁾. En España, igual que en Reino Unido, Francia, Italia y Alemania, las QA aparecen en un 6% de la población entre 40 y 70 años^(3, 4).

Existen datos que sugieren un aumento de la incidencia de las QA durante las últimas décadas, sin embargo, dado que estos datos proceden de estudios observacionales sobre una población cada vez más envejecida, no podemos descartar que esta tendencia observada sea debida a la mayor longevidad de la población actual⁽⁵⁾.

Debido a su heterogeneidad clínica y a la escasa conciencia de enfermedad percibida por el paciente, se trata de una entidad infradiagnosticada y, por tanto, infratratada⁽⁶⁾.

El proceso asistencial relacionado con la QA conlleva un gran consumo de recursos tanto a nivel de atención como en lo referente a la realización de técnicas terapéuticas o a la prescripción de fármacos. En 2004, en Estados Unidos, los costes directos relacionados con las QA fueron de más de 1.200 millones de dólares, siendo el 92% de ellos atribuido a las visitas clínicas y el 5% a la prescripción farmacológica⁽⁷⁾.

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo de las QA se encuentran los factores constitucionales, entre los que destacan la edad avanzada y los fototipos claros (I-II). Son factores no modificables, pero no por ello poco importantes, ya que nos permiten detectar

a aquellos pacientes con mayor riesgo en los que es deseable realizar un control y seguimiento más estrecho⁽⁸⁾. El riesgo relativo de presentar QA es 14,1 veces superior en aquellos sujetos con fototipos claros en comparación con aquellos de piel oscura⁽¹⁾.

Por otro lado, destacamos los factores ambientales, siendo la exposición crónica a la radiación ultravioleta (UV) el más destacado. Algunos de estos factores ambientales son modificables y, por tanto, podemos incidir en ellos para prevenir la aparición de las QA; por ejemplo, realizando campañas de educación sanitaria⁽⁸⁾.

La luz UV forma parte del espectro de la luz solar (100-400 nm) y, a su vez, se divide en tres bandas: UVA (320-400 nm), UVB (280-320 nm) y UVC (200-280 nm). La radiación UVC es la banda con menor longitud de onda y mayor energía, aunque prácticamente es absorbida en su totalidad por la capa de ozono y no se le considera responsable en la carcinogénesis cutánea fotoinducida. La radiación UVB supone aproximadamente el 5% y la UVA el 95% restante de la radiación UV que llega a la superficie terrestre. Sin embargo, es la radiación UVB la responsable del 80% de los efectos dañinos que se asocian con la exposición solar. Los niveles de penetración de los rayos UVB y UVA en la piel son diferentes, de manera que el 70% de la radiación UVB es absorbida por el estrato córneo, mientras que la mayoría de la radiación UVA es absorbida por la dermis y los queratinocitos y melanocitos de la capa basal⁽⁹⁾.

El ADN es la diana mejor conocida y más estudiada de la radiación UV. Tanto la radiación UVA como la UVB pueden producir daño directa o indirectamente a través de las especies reactivas de oxígeno. Las principales lesiones están producidas por un daño directo del genoma y fundamentalmente por la radiación UVB⁽¹⁰⁾.

Uno de los eventos más precoces en el proceso de carcinogénesis cutánea inducida por la radiación UV es la aparición de mutaciones en el gen supresor tumoral p53. Tras una exposición solar intensa aparecen células disqueratóticas que corresponden a queratinocitos en proceso de apoptosis⁽¹⁰⁾.

Es de gran interés conocer que la irradiación solar crónica produce cambios moleculares y genéticos no solo en la zona afecta, sino también en toda la piel fotoexpuesta, incluso en ausencia de lesión clínica, lo que se conoce como campo de cancerización⁽¹¹⁾.

La intensidad de la radiación solar a la que los individuos son expuestos se relaciona directamente con la prevalencia de la enfermedad, observándose 3 veces más lesiones en individuos que viven en latitudes menores (más próximas al ecuador). La altitud también afecta a la intensidad de la radiación UVB, por lo que la incidencia aumenta un 8-10% por cada 300 metros de altura⁽¹²⁾.

La mayor prevalencia en hombres que en mujeres se explica de manera parcial por la mayor exposición solar, generalmente sin fotoprotección, durante los trabajos al aire libre. En determinadas situaciones laborales los empleados se exponen a importantes cantidades de radiación UV natural, como en el caso de trabajadores de la construcción, agricultores, marineros, granjeros o guardas forestales⁽¹³⁾.

El contacto con carcinógenos ambientales también se ha relacionado con un mayor riesgo de padecer cáncer cutáneo no melanoma. Los hidrocarburos ejercen su acción por contacto directo, mientras que el arsénico se adquiere por ingestión de agua contaminada o terapias alternativas. La ingesta de arsénico se asocia con una alta incidencia de lesiones premalignas y su efecto puede verse potenciado por otros factores, como la exposición solar, el tabaco y los pesticidas⁽¹⁴⁾.

Un estudio europeo mostró un mayor riesgo para el desarrollo de QA en pacientes trasplantados, sobre todo en aquellos pacientes inmunodeprimidos. Asimismo, se ha demostrado que el uso de fármacos inmunosupresores en pacientes trasplantados invierte la relación de aparición de carcinoma basocelular versus carcinoma epidermoide cutáneo (CE) respecto a la población general, siendo el CE en el grupo de pacientes trasplantados más frecuente que el carcinoma basocelular⁽¹⁵⁾.

En los carcinomas cutáneos se pueden encontrar con cierta frecuencia un amplio espectro de subtipos del virus del papiloma humano. La etiología viral ha demostrado ser otro factor oncogénico en el desarrollo del CE tanto en pacientes inmunodeprimidos como en inmunocompetentes. Las proteínas víricas E6 y E7 impiden la apoptosis independientemente del estado de p53, de forma que las células epidérmicas infectadas son más vulnerables al daño producido por la radiación UV⁽¹⁶⁾.

También se ha asociado la toma de fármacos con la aparición de QA. Destacar que el tratamiento con inhibidores de BRAF para melanoma metastásico, como el vemurafenib, también se ha relacionado con el desarrollo de QA y CE⁽¹⁷⁾.

Historia natural

La QA es una neoplasia maligna intraepidérmica formada por la proliferación de queratinocitos atípicos, que, dependiendo de la inmunidad y de los factores etiopatogénicos, puede hacerse invasora, mantenerse estable o bien involucionar⁽¹⁸⁾.

Se ha publicado recientemente en el *British Journal of Dermatology* una revisión sistemática sobre la historia natural de las QA, en la que, según sus autores, la progresión a CE invasor oscilará entre el 0 y el 0,53% por año y, debido al rango y a las limitaciones metodológicas de las publicaciones, las tasas de progresión son,

cuando menos, sumamente inciertas. Además sabemos que las tasas de remisión espontánea de una lesión aislada de QA varían entre el 15 y el 63% por año, con unas tasas de recidiva entre el 15 y el 56%⁽¹⁹⁾.

Bibliografía

1. Lebwohl M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2003; 149:S31-3.
2. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol* 1994; 131:455-64.
3. Mackie RM. Awareness, knowledge and attitudes to basal cell carcinoma and actinic keratosis among the general public within Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18:552-5.
4. Taberner R, Nadal C, Llambrich A, Vila A, Tomé I. Motivos de consulta dermatológicos en la población inmigrante y española del área de salud del Hospital Son Llàtzer (Mallorca). *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101(4):323-9.
5. Kim HS, Cho EA, Bae JM, Yu DS, Oh ST, Kang H, et al. Recent trend in the incidence of premalignant and malignant skin lesions in Korea between 1991 and 2006. *J Korean Med Sci* 2010; 25:924-9.
6. Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: Barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:S1.
7. Society for investigative Dermatology. American Academy of Dermatology Association. The burden of skin diseases, 2005. Available from: http://www.lewin.com/;media/lewin/site_sections/publications/april2005skindisease.pdf. Accessed August 14, 2012.
8. Vilaverde Schmitt J, Amante Miot H. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol* 2012; 87:425-34.
9. Timares L, Katiyar SK, Elmetts CA. DNA damage, apoptosis and Langerhans cells-activators of UV-induced immune tolerance. *Photochem photobiol* 2008; 84:422-36.
10. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmekman J, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 1994; 372:773-6.
11. Basset-Seguín N. The true face of actinic keratosis: field of cancerization and squamous cell carcinoma. *Eur J Dermatol* 2012; 22:5-9.
12. Rigel DS, Rigel EG, Rigel AC. Effects of altitude and latitude on ambient UVB radiation. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:114-6.
13. Fartasch M, Ludwig T, Schmitt J, Drexler H. The relationship between occupational sun exposure and non-melanoma skin cancer. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109:715-20.
14. Melkonian S, Argos M, Pierce BL, Chen Y, Islam T, Ahmed A, et al. A prospective study of the synergistic effects of arsenic exposure and smoking, sun exposure, fertilizer use, and

pesticide use on risk of premalignant skin lesions in Bangladeshi men. *Am J Epidemiol* 2011; 173:183-91.

15. Keller B, Braathen LR, Marti HP, Hunger RE. Skin cancers in renal transplant recipients: a description of the renal transplant cohort in Bern. *Swiss Med Wkly* 2010; 140:w13036.
16. Viariso D, Mueller-Decker K, Kloz U, Aengeneyndt B, Kopp-Scheider A, Gröne HJ, et al. E6 and E7 from beta HPV38 cooperate with ultraviolet light in the development of actinic keratosis-like lesions and squamous cell carcinoma in mice. *PLoS Pathog* 2011; 7:e1002125.
17. Mattei PL, Alora-Palli MB, Kraft S, Lawrence DP, Flaherty KT, Kimball AB. Cutaneous effects of BRAF inhibitor therapy: a case series. *Ann Oncol* 2013; 24:530-7.
18. Leboit PE. Pathology & Genetics: Skin tumours. IARC 2006.
19. Werner RN, Sammain A, Erdmann R, Hartmann V, Stockfleth E, Nast A. The natural history of actinic keratosis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013; 169:502-18.

Formas clínico-histológicas

Dra. Dolores Sánchez Aguilar

Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela

Las queratosis actínicas (QA) se presentan clínicamente como máculas, pápulas o placas irregulares de color rosado, rojo o marrón, con una superficie rugosa, localizadas en zonas de piel expuestas al sol.

Son lesiones circunscritas, generalmente menores de 1 cm de diámetro, aunque en ocasiones pueden llegar a alcanzar varios centímetros. Las lesiones más incipientes se palpan más que se ven y al pasar el dedo producen una sensación rasposa al tacto, como “papel de lija” (figura 1). Estas lesiones se cubren de finas escamas amarillentas o parduzcas, adherentes, que se desprenden con dificultad, dejando un área sangrante (figura 2). Con el tiempo esta escama se va haciendo más gruesa⁽¹⁾, en ocasiones, llega a formar una excrecencia córnea de forma cónica, que se denomina cuerno cutáneo; otras lesiones cutáneas se pueden presentar también en ocasiones como un cuerno cutáneo: queratosis seborreica, carcinoma epidermoide cutáneo (CE) o verrugas vulgares.

Figura 1. QA incipiente, eritematosa, al tacto sensación de papel de lija



Figura 2. QA con escama amarillenta adherida que al desprenderla deja una superficie sangrante



En 2007 se estableció una clasificación clínica en grados de las QA (grados 1, 2 y 3): el grado 1 corresponde a lesiones ligeramente palpables (se palpan más que se ven) (figura 3); el grado 2 se trata de lesiones discretamente engrosadas (fácilmente palpables y visibles) (figura 4), y el grado 3 son lesiones francamente engrosadas e hiperqueratósicas⁽²⁾ (figura 5).

Las QA son más frecuentes en personas de piel clara con antecedentes de exposición solar crónica. Suelen ser múltiples y se localizan en zonas expuestas a la luz solar: cara, dorso de manos y antebrazos, cuello, cuero cabelludo en varones calvos y, con menor frecuencia, en las piernas de las mujeres, aunque pueden aparecer en cualquier zona de la superficie corporal con una exposición crónica a la radiación ultravioleta. Dentro de la cara, la frente, las mejillas, la nariz y los pabellones auriculares son las zonas donde se acumula mayor número de lesiones.

De forma característica, las QA asientan sobre zonas de piel con importante daño actínico, acompañándose de otras alteraciones cutáneas relacionadas con la sobreexposición solar en la piel adyacente, como son la presencia de elastosis solar, telangiectasias, léntigos solares y atrofia cutánea.

Figura 3. QA grado 1, ligeramente palpable



Figura 4. QA grado 2, lesión discretamente engrosada



Figura 5. QA grado 3, lesión francamente engrosada, hiperqueratósica



Las QA raramente se presentan de forma aislada, por lo general se suelen observar múltiples lesiones en un área de piel con daño actínico y presencia de lesiones subclínicas, lo que se conoce como campo de cancerización⁽³⁾ (figura 6).

Figura 6. Múltiples QA en cuero cabelludo, en un área de piel fotoexpuesta con daño actínico (campo de cancerización)



Aunque la mayor parte de las QA son asintomáticas, pueden producir prurito, sensación de quemazón o ardor.

Se distinguen varias formas clínicas de QA⁽¹⁾ (tabla 1):

Tabla 1. Tipos clínicos de QA

QA atrófica	Lesiones eritematosas mínimamente descamativas.
QA hiperqueratósica	Lesiones córneas, pardas, amarillentas o marrones.
QA pigmentada	Lesiones de tonalidad marrón reticulada.
QA liquenoide	Lesiones con aspecto perlado, rosadas. Más frecuentes en tronco y extremidades superiores.
QA bowenoide	Placas eritematosas, descamativas, límites netos.

- QA atrófica: son lesiones secas, discretamente descamativas, con una base eritematosa.
- QA hiperqueratósica: el componente queratósico aumenta y disminuye el eritema, son lesiones córneas, duras, de color pardo, amarillento o marrón. Cuando el componente queratósico es muy abundante se forman auténticos cuernos cutáneos (figura 7).
- QA pigmentada: se presentan como una lesión de tonalidad marrón reticulada que pueden simular un léntigo solar (figura 8).
- QA liquenoide: se localizan preferentemente en el tronco y en las extremidades superiores, tienen un aspecto perlado rosado que recuerda clínicamente a un carcinoma basocelular.
- QA bowenoide: se presentan como placas descamativas, eritematosas, de límites bien definidos, que remedan una enfermedad de Bowen.

Figura 7. QA tipo cuerno cutáneo



Figura 8. QA pigmentada



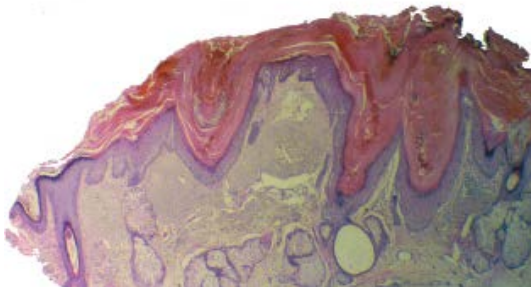
Histología

La histopatología de las QA es, desde el punto de vista morfológico, similar a un CE in situ. Los hallazgos microscópicos esenciales son la presencia de queratinocitos atípicos y maduración anormal.

Clásicamente se han descrito cinco variedades histológicas de QA: hipertrófica, atrófica, bowenoide, acantolítica y pigmentada. Las alteraciones comunes a todas ellas son la presencia de hiperqueratosis con zonas alternantes de orto y paraqueratosis con ausencia o disminución de la capa granulosa^(4, 5). Se observa acantosis irregular, queratinocitos atípicos, pleomórficos con citoplasma claro, núcleos hiper cromáticos y nucléolos prominentes, con mitosis. Algunas células muestran disqueratosis (queratinización individual) atípica. La membrana basal está indemne (figura 9).

La frontera entre la epidermis normal y la alterada está bien delimitada, los anejos cutáneos que están dentro de la lesión están respetados. En algunos casos los queratinocitos atípicos progresan por la pared de los folículos rodeándolos hasta la desembocadura de las glándulas sebáceas y, en menos ocasiones, también en los conductos ecrinos⁽⁶⁾.

Figura 9. Hiperqueratosis con áreas de paraqueratosis, acantosis irregular, en dermis infiltrado linfohistiocitario y degeneración basófila del colágeno



En la dermis subyacente se aprecia un infiltrado linfohistiocitario de intensidad variable y un aumento irregular de los vasos de las papilas dérmicas. Se observa una degeneración basófila del colágeno dérmico.

Se distinguen cinco variedades histológicas de QA⁽⁷⁾ (tabla 2):

Tabla 2. Variedades histológicas de QA

Hipertrófica	Hiperqueratosis pronunciada (orto y paraqueratosis), hiperplasia epitelial con papilomatosis.
Atrófica	Epidermis adelgazada, desaparición/atenuación de crestas interpapilares. Atipia celular limitada a la capa basal.
Bowenoide	Células displásicas, desorganizadas, citoplasma pálido, agrupadas en nidos.
Acantolítica	Capa basal con disqueratosis y pérdida de puentes intercelulares. Hendiduras acantolíticas secundarias a la anaplasia celular.
Pigmentada	Aumento de melanina en la capa basal, melanófagos en la dermis superficial.

1. Tipo hipertrófico: muestra una hiperqueratosis pronunciada, con áreas de paraqueratosis, hiperplasia epitelial con papilomatosis; a nivel de la unión dermoepidérmica se observa proliferación epitelial irregular con yemas epiteliales que se proyectan hacia la dermis sin que exista una invasión de la misma. En la zona media del estrato espinoso hay pérdida de polaridad celular, pleomorfismo nuclear y atipias. Una variante de la QA hipertrófica es la QA liquenoide, en la que se observa atipia celular, acantosis e hiperqueratosis irregular, degeneración vacuolar de la basal y un infiltrado en banda en dermis papilar, en dermis superior se detectan queratinocitos homogéneos eosinofílicos (cuerpos de Civatte), cambios que recuerdan un liquen plano, salvo por la presencia de células atípicas.

2. Tipo atrófico: la epidermis está adelgazada con desaparición o atenuación de las crestas interpapilares. La hiperqueratosis es discreta. Las atipias celulares se limitan a las hileras basales.

3. Tipo bowenoide: histológicamente es indistinguible de la enfermedad de Bowen, con células displásicas dispuestas de forma desorganizada, células de citoplasma pálido, núcleos agrupados, en ocasiones formando nidos, separados de la membrana basal por células basales de aspecto normal.

4. Tipo acantolítico: en la zona basal de la epidermis se observa disqueratosis y pérdida de los puentes intercelulares, lo que induce a la aparición de hendiduras acantolíticas con unas pocas células acantolíticas dentro de las mismas. La acantolisis es secundaria a la anaplasia celular.

5. Tipo pigmentado: muestra una mayor cantidad de melanina, especialmente en la capa basal; en la dermis superficial hay numerosos melánofagos.

Bibliografía

1. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for Actinic Keratoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD004415.
2. Röwert-Hubertr 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.
3. Stockfleth E, Ortone JA, Alomar A. Actinic Keratosis and field cancerisation. *Eur j Dermatol* 2011; 21(suppl. 1):3-12.
4. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma (actinic keratosis). *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:11-7.
5. Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2006; 155:9-22.
6. Kirkham N. Tumours and Cysts of the epidermis. En Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, eds. *Lever's Histopathology of the Skin*. Eight Ed. Philadelphia-New York: Lippicott-Raven, 1997; 685-746.
7. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification. Part one. *J Cutan Pathol* 2006; 33:191-206.

Diagnóstico de queratosis actínicas

Dra. Elena de las Heras Alonso

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Dr. José Luis López Estebaranz

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid

No invasivo

CLÍNICA

Las queratosis actínicas (QA) se presentan típicamente como máculas o pápulas eritematosas o marrón-rojizas, descamativas o placas hiperqueratósicas sobre zonas expuestas crónicamente al sol, tales como calva, orejas, antebrazos y dorso de las manos.

El diagnóstico se hace habitualmente a través del examen clínico. Sin embargo, basado en la actual clasificación histológica de estas lesiones, no existe una guía clara para distinguir clínicamente una QA de un carcinoma epidermoide cutáneo (CE), aunque hoy día existe ya el consenso de que QA es una descripción clínica que tiene un diagnóstico histológico de CE in situ.

En la práctica diaria, solo en raras ocasiones se hace una biopsia: cuando se sospecha CE invasivo o en los casos de QA pigmentadas para descartar léntigo maligno. La histología es la prueba de referencia del diagnóstico.

En 2007, Rówert-Huber⁽¹⁾ y colaboradores desarrollaron una clasificación de las QA en grados 1, 2 y 3: grado 1: levemente palpables (se sienten mejor que se ven), grado 2: moderadamente gruesas (se sienten y se ven fácilmente) y grado 3: muy gruesas e hiperqueratósicas y obvias. El diagnóstico diferencial clínico entre QA grado 3 y CE inicialmente invasivo está sujeto a interpretación clínica variable.

En dos estudios^(2, 3) que valoran la validez del diagnóstico clínico de las QA, se cifra el valor predictivo positivo del examen visual en el 74 y 81%, respectivamente. Sin embargo, existe una importante variabilidad interobservador que se confirma en otro estudio.

Dermatoscopia

Como complemento al diagnóstico clínico, la dermatoscopia ha demostrado validez en el diagnóstico de QA. Se trata de una técnica diagnóstica de imagen, no invasiva, en tiempo real, cuyo sistema óptico vuelve la capa córnea translúcida, de tal manera que mejora la visión. En los dermatoscopios manuales habitualmente empleados, se aumenta la magnificación original en x10. Esta técnica aumenta la exactitud diagnóstica de la evaluación clínica. Los signos dermoscópicos descritos en las QA son: pseudorretículo eritematoso, superficie descamativa, vasos lineales ondulados y aperturas foliculares. El patrón global dermoscópico de las QA se describe como patrón “en fresa”.

Los tres grados clínicos de QA se corresponden con tres patrones dermoscópicos⁽⁴⁾: el grado 1 se tipifica por patrón de pseudorretículo eritematoso con escamas blanquecinas discretas; el grado 2 (figura 1) se corresponde con un fondo eritematoso con aperturas foliculares aumentadas, queratósicas, de color blanco a amarillento (este es el patrón que correspondería al patrón en fresa), y el grado 3 (figura 2) muestra o bien aperturas foliculares ensanchadas con tapones queratósicos sobre fondo descamativo de color blanco-amarillento, o hiperqueratosis marcada que se manifiesta como áreas sin estructura blanco-amarillentas.

Los dos artículos de referencia en dermatoscopia de QA fueron publicados en 2012; uno de ellos español⁽⁵⁾, realizado en el Hospital de Fuenlabrada, y cuyas imágenes dermoscópicas presentamos en este capítulo (con permiso de la autora). En este estudio prospectivo se evaluaron 178 lesiones, realizándose una comparación ciega entre los resultados de la dermatoscopia y los hallazgos histopatológicos.

Figura 1. QA grado 2, mejilla (imagen clínica), con dermatoscopia que muestra “patrón en fresa”



Figura 2. QA grado 3, sien izquierda (imagen clínica), con dermatoscopia que muestra hiperqueratosis sobre fondo eritematoso reticular



La concordancia fue del 0,917, con una sensibilidad de la dermatoscopia para el diagnóstico de QA del 98,7% y una especificidad del 95%, con un valor predictivo positivo de 19,74 y un valor predictivo negativo de 0,01. Un algoritmo diagnóstico que combinaba aperturas foliculares y pseudorretículo eritematoso mostró una sensibilidad del 95,6% y una especificidad del 95%.

En el segundo artículo⁽⁶⁾ se propone un modelo de progresión dermatoscópico para las QA que evolucionan a CE intraepidérmico e invasivo. Estos autores concluyen que el pseudorretículo eritematoso era el rasgo más específico asociado a QA, y que raramente se encontraba en CE intraepidérmicos o invasivos. Encontraban que la presencia de vasos puntiformes o glomerulares, así como la presencia de escamas puntuales opacas blanco-amarillentas, se asociaba significativamente con carcinoma intraepidérmico. Sin embargo, en el primer estudio, el hallazgo de escamas en superficie era el signo menos específico de los cuatro signos dermoscópicos mencionados y evaluados en el trabajo español.

En cualquier caso, la conclusión es que la dermatoscopia se puede realizar en la consulta del dermatólogo como parte de su práctica clínica diaria y, debido a su bajo coste, debería incorporarse como técnica no invasiva en el diagnóstico de QA.

Criterios de sospecha de progresión a carcinoma epidermoide invasivo

Las QA son lesiones asintomáticas, pero cuando aparece induración, inflamación, diámetro mayor de 1⁽⁷⁾ o 2⁽⁸⁾ cm, crecimiento rápido, sangrado, eritema y/o ul-

ceración, hay que sospechar progresión a CE. Otros rasgos adicionales de preocupación incluyen pigmentación, palpabilidad, dolor, prurito e hiperqueratosis⁽⁷⁾. También hay que sospechar progresión a CE invasivo si una QA no cura tras la aplicación de un tratamiento adecuado o cuando se produce una rápida recurrencia tras un tratamiento exitoso (tabla 1)⁽⁸⁾.

Tabla 1. Signos clínicos de sospecha de progresión a un CE invasivo

- Crecimiento rápido.
- Aparición de ulceración.
- Sangrado.
- Aumento de grosor.
- Induración.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de las QA no pigmentadas se realiza primordialmente con el CE invasivo, así como con el lupus eritematoso discoide⁽⁹⁾. En el CE invasivo son típicos los vasos glomerulares y en el lupus eritematoso discoide se observan tapones foliculares rojos sobre fondo blanco, lo que se podría considerar el patrón negativo o invertido del pseudorretículo rojo de las QA.

En el caso de las QA pigmentadas, el diagnóstico diferencial incluye léntigo maligno, léntigo solar, queratosis liquenoide y queratosis seborreica inicial o “macular”. En un estudio⁽¹⁰⁾ publicado en 2013 se objetivó que el diagnóstico solo se sospechó en el 17% de los casos, seguido por léntigo solar (46%), melanoma o léntigo maligno (26%), lesión melanocítica atípica o inespecífica (16%), queratosis seborreica (13%) o nevus (8%). Este estudio también detectó que en la mayoría de los casos (83%) la QA pigmentada es una colisión entre una QA no pigmentada y una lesión pigmentada, siendo la más frecuente el léntigo solar (72% de los casos).

El diagnóstico diferencial más importante es con el léntigo maligno, cuyas características dermoscópicas han sido perfectamente definidas (aperturas foliculares asimétricas pigmentadas, estructuras romboidales oscuras, glóbulos y puntos azul-grisáceos). La presencia de estas cuatro estructuras es altamente característica de léntigo maligno.

Según el trabajo más reciente⁽¹¹⁾, las tres reglas prácticas y pistas para el manejo de máculas pigmentadas faciales son:

1. Importancia del color gris: si solo hay color marrón, orienta a léntigo solar; si hay color marrón y gris, podría ser léntigo maligno. De todas formas, las queratosis liquenoides y las QA pigmentadas también podrían tener color gris, por lo que este dato no es suficiente para el diagnóstico de léntigo maligno.
2. Importancia de correlacionar los hallazgos clínicos, dermoscópicos e histopatológicos: se debe realizar siempre biopsia ante una lesión solitaria que no se pueda diagnosticar con seguridad de QA pigmentada, queratosis seborreica o léntigo solar. La histología tiene sus limitaciones si no se biopsia un área representativa, pero la dermatoscopia puede ayudar a seleccionarla.
3. Nunca realizar procedimientos ablativos como crioterapia con nitrógeno líquido en lesiones con diagnóstico dudoso, es preferible remitir estos casos al dermatólogo.

Microscopía confocal

La microscopía confocal (MC) permite el diagnóstico in vivo no invasivo de las QA, así como la monitorización y respuesta al tratamiento.

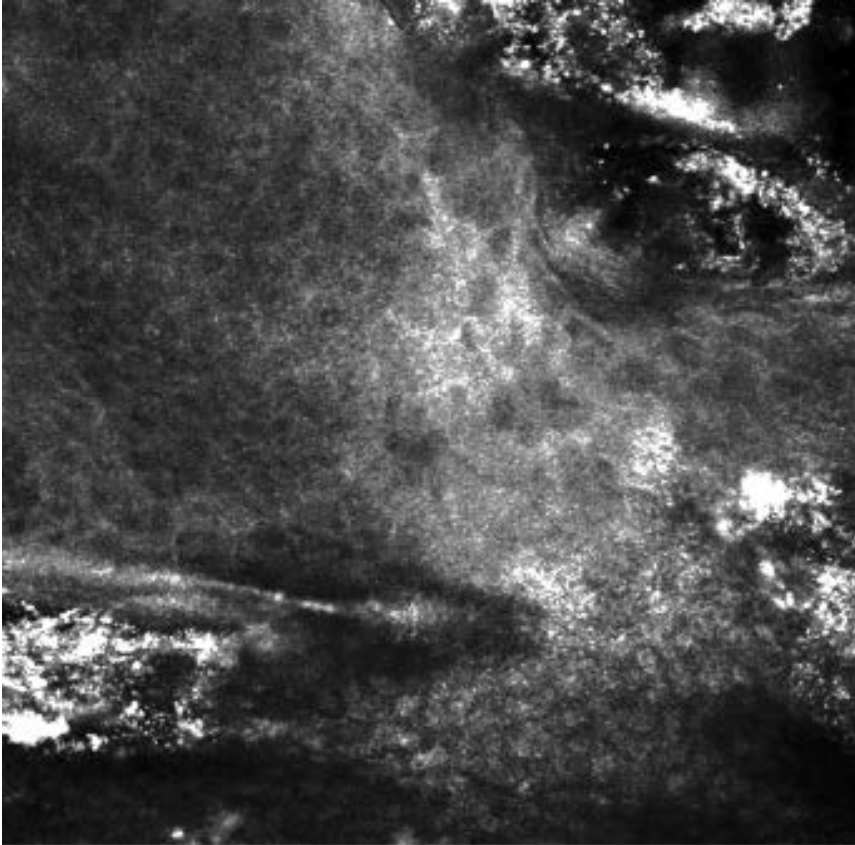
Los hallazgos característicos de las QA mediante MC se han establecido en dos estudios publicados recientemente mostrando una alta sensibilidad y especificidad y una buena correlación con los hallazgos histológicos (tabla 2)^(12, 13). A nivel del estrato córneo se pueden observar queratinocitos aislados separados que aparecen como estructuras brillantes poligonales altamente reflectantes. Se observa paraqueratosis alternante que se visualiza como células poligonales brillantes con núcleo oscuro en el estrato córneo (figura 3).

En las imágenes en mosaico que se obtienen con MC en ocasiones se observa una escama hiperqueratósica que impide la visualización de estructuras más profundas. En la capa granulosa y espinosa es característico observar un patrón en panal de abeja atípico con desestructuración arquitectural variable que representa a nivel histológico la displasia de los queratinocitos de distinta intensidad. El patrón en panal de abeja atípico se caracteriza por queratinocitos de tamaño y forma variables y núcleos irregulares (figura 4). A nivel dérmico, la

Tabla 2. Hallazgos de MC en QA, su correlación histológica y diagnóstico diferencial

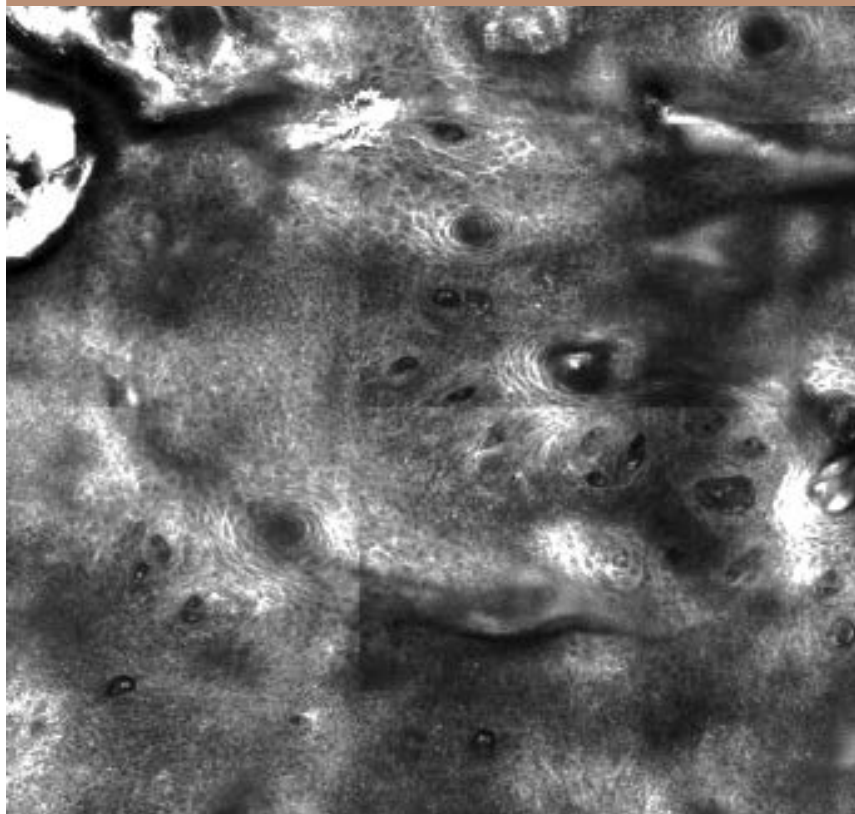
Hallazgo en MC	Hallazgo histológico equivalente	Diagnóstico diferencial
Escama superficial, corneocitos aislados desprendidos.	Hiperqueratosis.	Verrugas, queratosis seborreicas, psoriasis.
Células nucleadas con centro oscuro y clara delimitación en el estrato córneo.	Paraqueratosis.	Eccema, psoriasis, poroqueratosis.
Patrón en panal de abeja atípico. Queratinocitos irregulares en forma y tamaño y con núcleos irregulares.	Proliferación de queratinocitos atípicos.	CE invasivo, melanoma maligno, carcinoma basocelular.
Material refráctil entrelazado junto a haces de colágeno.	Elastosis solar.	Piel dañada actínicamente, léntigo maligno, otras neoplasias epiteliales.
Células pequeñas refráctiles en epidermis y dermis.	Infiltrado inflamatorio.	Enf. inflamatorias (eccema, psoriasis), linfoma cutáneo T.
Espacios oscuros ovalados o redondos con células pequeñas refráctiles en su interior que se mueven en el examen in vivo (eritrocitos).	Dilatación de vasos capilares dérmicos.	Otras enf. inflamatorias. En el carcinoma basocelular los vasos son de disposición horizontal y lineales. En las queratosis seborreicas son en espiral.

Figura 3. MC, imagen de 0,5 x 0,5 mm. Capa córnea con visualización de apertura folicular, zonas hiperqueratósicas refráctiles y paraqueratosis (zonas poligonales con centro oscuro)



elastosis solar se visualiza con MC como estructuras irregulares enlazadas moderadamente refráctiles junto a los haces de colágeno. En la dermis también se puede observar un infiltrado inflamatorio variable que está compuesto por células pequeñas redondas de reflectancia brillante. También se observan vasos sanguíneos dilatados con flujo variable observable mediante MC in vivo. Estos capilares sanguíneos son vasos dilatados que atraviesan transversalmente las papilas dérmicas⁽¹⁴⁾.

Figura 4. MC mosaico (1,5 x1,5 mm) arquitectura irregular de la epidermis con patrón en panal de abeja atípico, dilataciones foliculares y zonas hiperqueratósicas refráctiles



Las QA pigmentadas contienen pigmento en la epidermis junto con un patrón atípico en panal de abeja. Es importante hacer un diagnóstico diferencial con el léntigo maligno, queratosis seborreicas planas, léntigos solares y queratosis liquenoides. En el léntigo maligno en la MC se observan *non-edged* papilas, melanocitos pagetoides en la epidermis, células atípicas foliculares y en la unión dermoepidérmica junto con células nucleadas en la dermis⁽¹⁵⁾.

La queilitis actínica es el equivalente a la QA en los labios. A diferencia de lo que puede ocurrir en la piel, el estrato córneo de los labios está muy reducido, permitiendo

una mejor visualización de las estructuras más profundas mediante MC. Los criterios diagnósticos de las queilitis actínicas son los mismos que los de las QA mediante MC: panal en abeja atípico en los estratos granuloso y espinoso, paraqueratosis y queratinocitos aislados separados en la capa córnea y vasos dilatados en las papilas, junto con elastosis solar. No obstante, en las queilitis actínicas se puede observar un infiltrado inflamatorio intenso en la dermis que en ocasiones hace difícil el diagnóstico diferencial con entidades tales como eccema y dermatitis liquenoides⁽¹⁶⁾.

Histología

Las QA se caracterizan histológicamente por la pérdida de maduración de los queratinocitos y la presencia de queratinocitos atípicos en la epidermis. Los queratinocitos atípicos pierden la polaridad y presentan núcleos pleomórficos, grandes, hiper cromáticos con atipia citológica. El citoplasma es eosinófilo, pálido o vacuolado. El número de mitosis está aumentado y se pueden encontrar queratinocitos disqueratósicos o necróticos en la epidermis. La mayoría de las lesiones presentan paraqueratosis e hipogranulosis (figuras 5 y 6).

El número de queratinocitos atípicos varía desde escasas células confinadas a la capa basal hasta las formas más avanzadas con múltiples células atípicas que se localizan en todos los estratos epidérmicos, similar a los hallados de los CE in situ.

Los queratinocitos epidérmicos del acrosiringio y acrotriquio están conservados, mostrando un aspecto y patrón de queratinización normal, presentando en estas zonas un estrato córneo normal ortoqueratósico⁽¹⁷⁾.

Con frecuencia se pueden observar pequeñas proliferaciones de queratinocitos en la capa basal que protruyen en la dermis papilar.

Los queratinocitos epidérmicos de las QA son inmaduros y dan lugar a una capa córnea paraqueratósica e hiperqueratósica alternante.

A nivel dérmico, en la mayoría de los casos se observa elastosis solar y un infiltrado inflamatorio compuesto fundamentalmente de linfocitos y células plasmáticas. La inflamación de las lesiones es más frecuente en las QA localizadas en la cabeza, cuello y labios. Otro hallazgo dérmico es un aumento de los vasos capilares en la dermis papilar.

A nivel inmunohistoquímico, la distribución de las keratinas e involucrin es similar a la de la epidermis normal, mientras que CD95 (fas) se pierde en 2/3 de las QA y los receptores de los retinoides disminuyen. La expresión de E cadherina/catenina y TP53 aumenta según existe progresión hacia CE.

Figura 5. Histología. Tinción hematoxilina-eosina.
Paraqueratosis y desestructuración de la epidermis
con prolongaciones de queratinocitos en la dermis
papilar. Dilatación folicular. Elastosis solar en la
dermis papilar

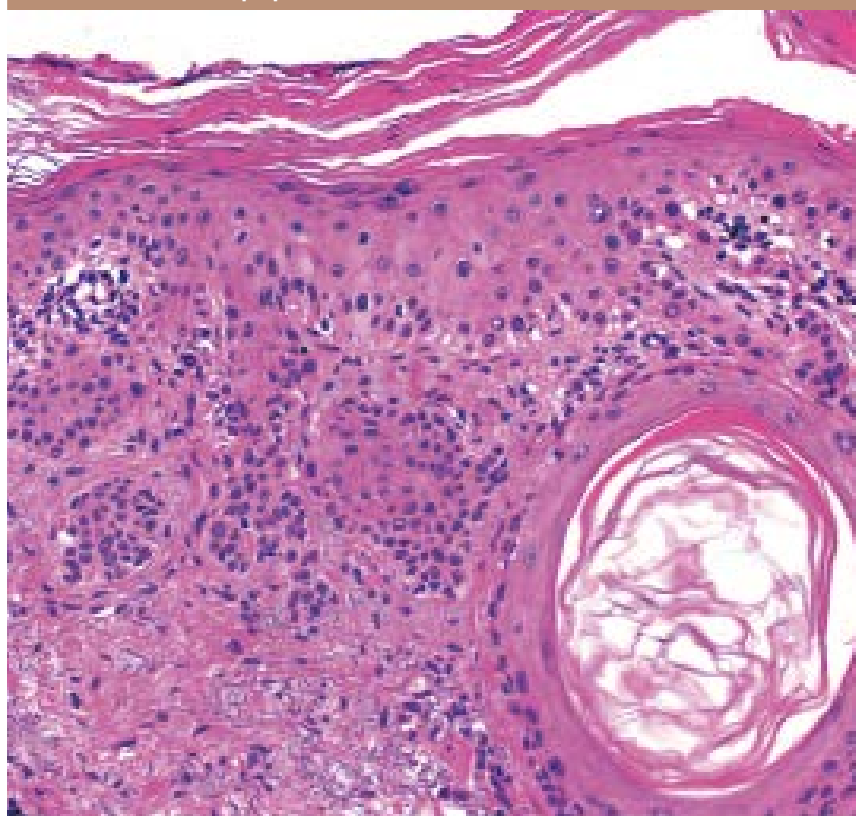
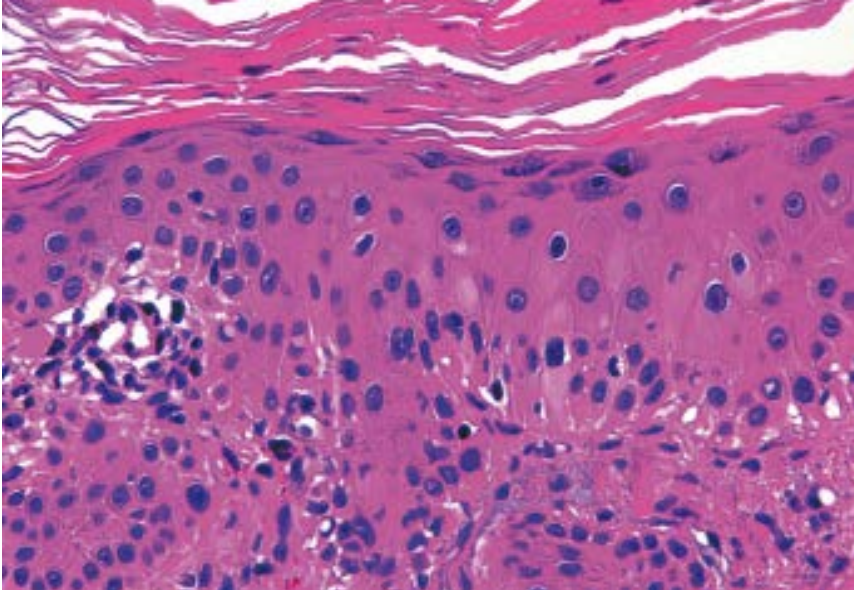
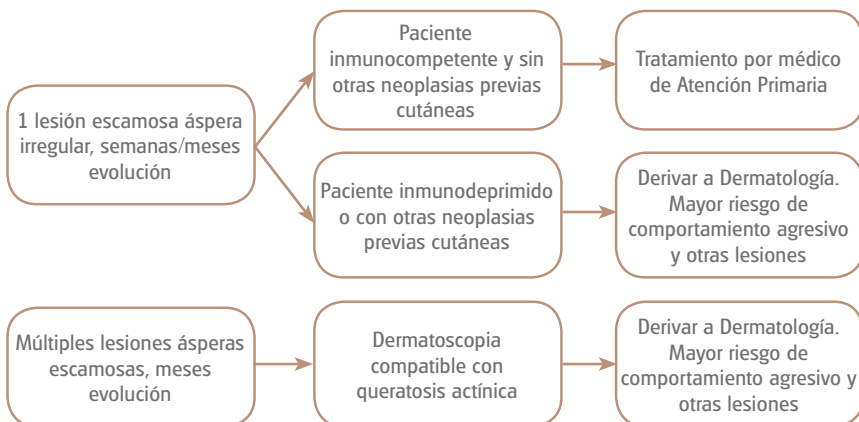


Figura 6. Histología. Tinción hematoxilina-eosina. Presencia de paraqueratosis en la capa córnea, hipogranulosis y queratinocitos atípicos de distinto tamaño en la epidermis



Algoritmo de derivación de QA a dermatología



Bibliografía

1. Robert-Hüwer J, Patel MJ, Forschner T, 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.
2. Venna SS, Lee D, Stadecker MJ, Rogers GS. Clinical recognition of actinic keratoses in a high-risk population: how good are we? *Arch Dermatol* 2005; 141:507-9.
3. Weinstock MA, Bingham SF, Cole GW, Eilers D, Naylor MF, Kalivas J, et al. Reliability of counting actinic keratoses before and after brief consensus discussion: the VA topical tretinoin chemoprevention (VATTC) trial. *Arch Dermatol* 2001; 137:1055-8.
4. Zalaudek I, Piana S, Moscarella E, et al. Morphologic grading and treatment of facial actinic keratosis. *Clinics in Dermatology* 2014; 32:80-7.
5. Huerta-Brogueras M, Olmos O, Borbujo J, et al. Validation of Dermoscopy as a Real-time Noninvasive Diagnostic Imaging Technique for Actinic Keratosis. *Arch Dermatol* 2012; 148(10).
6. Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, et al. Dermoscopy of facial actinic keratoses, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: A progression model. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66:589-97.
7. Rigel DS, Stein LF. The importance of early diagnosis and treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:S20-7.
8. Ferrándiz C, et al. Adaptación española de la Guía Europea para la evaluación y tratamiento de la queratosis actínica. *Actas Dermosifiliogr* 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2013.11.013>.
9. Lallas A, Apalla Z, Argenziano G, et al. Clues for differentiating discoid lupus erythematosus from actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:e5-6.
10. Chung HJ, McGuigan KL, Osley KL, et al. Pigmented solar (actinic) keratosis: An underrecognized collision lesion. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:647-53.
11. Lallas A, Argenziano G, Moscarella E, et al. Diagnosis and management of facial pigmented macules. *Clinics in Dermatology* 2014; 32:94-100.
12. Ulrich M, Maltusch A, Rius-Díaz F, Rowert-Hubert J, González S, Sterry W, et al. Clinical applicability of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of actinic keratosis. *Dermatol Surg* 2008; 34:610-9.
13. Horn M, Gerger A, Ahlgrimm-Siess V, Weger W, Koller S, Kerl H, et al. Discrimination of actinic keratosis from normal skin with reflectance mode confocal microscopy. *Dermatol Surg* 2008; 34:620-5.
14. Rishpon A, Kim N, S ope A, Porges L, OLiviero MC, Braun RP, Marghoob AA, Fox CA, Rabinovitz HS. Reflectance confocal microscopy criteria for squamous cell carcinoma and actinic keratosis. *Arch Dermatol* 2009; 145:766-72.

15. Guitera P, Pellacani G, Crotty KA, Scolyer RA, Li LX, Bassoli S, et al. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy on the diagnostic accuracy of léntigo maligna and equivocal pigmented and nonpigmented macules of the face. *J Invest Dermatol* 2010; 130:2080-91.
16. Ulrich M, González S, Lange-Asschenfeldt B, Roewert-Hubert J, Sterry W, Stockfleth E, Astner S. Non-invasive diagnosis and monitoring of actinic cheilitis with reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010.
17. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma (actinic keratosis). *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:11-7.
18. Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschener 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.

Tratamiento de la queratosis actínica

Dra. Monsterrat Fernández Guarino

Servicio de Dermatología. Hospital de la Cruz Roja, Madrid

Dr. Agustí Toll i Abelló

Servicio de Dermatología. Hospital del Mar, Barcelona

Introducción

El enfoque terapéutico de las queratosis actínicas (QA) se divide principalmente en aquellas modalidades dirigidas a tratar lesiones aisladas y aquellas destinadas al tratamiento del campo de cancerización. Las primeras son tratamientos rápidos y eficaces, pero no son útiles para tratar el campo de cancerización. Los tratamientos de campo tienen por objetivo tratar las lesiones visibles y las no visibles afectadas por cambios preneoplásicos en el epitelio causados por la exposición solar crónica. Estos tratamientos de campo incluyen tanto procedimientos ablativos (dermabrasiones, láser o *peelings*), como procedimientos no ablativos (imiquimod tópico, 5-fluorouracilo tópico, diclofenaco en gel, ingenol mebutato o terapia fotodinámica -TFD-)(1).

La elección de una u otra modalidad de tratamiento depende del tipo de lesión, de su localización, del número y tamaño, de las características del paciente, de las habilidades del médico, de los medios disponibles y de los efectos secundarios previsibles.

Sea cual sea la modalidad escogida, es importante informar al paciente de que las QA pueden seguir apareciendo puesto que ningún tratamiento revierte por completo los cambios genéticos y moleculares sufridos por la piel expuesta al sol de forma crónica.

A continuación se discuten las distintas opciones terapéuticas, señalando el nivel de evidencia y el grado de recomendación (tabla 1).

Tratamientos ablativos

Son tratamientos adecuados para lesiones aisladas e hiperqueratósicas.

CRIOTERAPIA (nivel de evidencia 2++, grado de recomendación B)

La crioterapia es probablemente el tratamiento más utilizado para las QA. En diversos estudios realizados ha sido considerado como el tratamiento de primera

Tabla 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Descripción
1++ (Ia)	Evidencia obtenida de metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados.	Metanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgo.
1+ (Ib)	Evidencia obtenida de al menos 1 ensayo clínico aleatorizado.	Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
2++ (IIa)	Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado, bien diseñado, sin aleatorización.	Estudios de cohorte o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión o sesgo y una probabilidad moderada de que la relación sea causal.
2+ (IIb)	Evidencia obtenida de al menos un estudio cuasi-experimental, bien diseñado.	
3 (III)	Evidencia obtenida de estudios descriptivos, no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de casos.	Estudios no analíticos.
4 (IV)	Evidencia obtenida de informes de expertos y/o experiencia clínica de autoridades respetadas.	Opinión de expertos.

Grados de recomendación

A: Evidencia basada en al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ directamente aplicable a la población diana, o en estudios clasificados como 1+ con alta consistencia entre los mismos.

B: Evidencia basada en estudios clasificados como 2++, directamente aplicables a la población diana y que han mostrado elevada consistencia entre los mismos, o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++ o 1+.

C: Evidencia basada en estudios clasificados como 2+, directamente aplicables a la población diana y que han mostrado elevada consistencia entre los mismos o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2++.

D: Nivel 3 o 4 de evidencia o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2+.

Fuente: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developers' handbook. Edinburgh: SIGN; 2001.

línea para las QA^(2, 3). Ha demostrado unas tasas de respuesta en los estudios publicados del 32 al 99%⁽³⁾, y su combinación con otros tratamientos tópicos, como imiquimod, 5-fluorouracilo, diclofenaco o ingenol mebutato^(4, 5) aumentan su efectividad⁽⁶⁾.

La crioterapia se realiza mediante la aplicación de nitrógeno líquido sobre las lesiones para producir una necrosis y destrucción de las mismas. Está especialmente indicada para pacientes con pocas lesiones y se aplica directamente en la consulta sin necesidad de anestesia local. El tiempo de congelación es de aproximadamente 15-30 segundos según el dispositivo, con un halo de 2-3 mm y se pueden realizar dos ciclos para aumentar la destrucción de la lesión. Produce dolor durante la aplicación, que perdura unos minutos después, pero es en general bien tolerada. Se debe advertir al paciente que se produce un eritema inmediato que evoluciona a una costra u ampolla, cuyos cuidados locales son sencillos y consisten en lavado diario de las lesiones y aplicación de algún antiséptico. El resultado cosmético es aceptable, si bien puede dejar una hipopigmentación residual. La infección de las lesiones tratadas es infrecuente^(1, 2, 6).

LÁSERES ABLATIVOS (nivel de evidencia 2-/3, grado de recomendación D)

La renovación cutánea o dermabrasión con láser se utiliza para mejorar lesiones moderadas derivadas de la exposición solar crónica facial. Es un tratamiento que mejora las alteraciones de la pigmentación, disminuye las arrugas, los lentigos y las QA. Los láseres ablativos más utilizados para realizar esta técnica son el láser de dióxido de carbono (CO₂) y el láser erbio: itrio-aluminio-granate (Er-YAG), sin embargo, otras técnicas de renovación cutánea no ablativa están tomando la delantera y están desplazando esta técnica⁽⁷⁾.

Existen en la literatura varias series de casos, la mayoría retrospectivos, que reportan tasas de aclaramiento del 58 al 100%. Sin embargo, la evidencia es controvertida y algunos autores describen recurrencias del 14% en los primeros 3 meses⁽⁸⁾.

Este procedimiento es quirúrgico, por lo que requiere la evaluación preoperatoria del paciente, el aparataje y el abordaje de las posibles complicaciones. Tras el tratamiento se desprende toda la piel de la cara, por lo que el paciente debe llevar un vendaje durante 3 días y cuidados estrictos durante 1 semana. Tras el tratamiento suele producirse inflamación, eritema y petequias. Es un tratamiento no exento de complicaciones, como la hiperpigmentación o la infección, algunas de ellas irreversibles, como la hipopigmentación o las cicatrices⁽⁷⁾.

OTROS TRATAMIENTOS ABLATIVOS (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D)

El legrado o curetaje consiste en la eliminación de las lesiones mediante una hoja de bisturí o una cureta. La superficie sangrante de la base después se puede coagular con diversas soluciones (tricloroacético al 30%, sulfato o cloruro férrico al 20%), con nitrato de plata o electrocoagulación⁽¹⁾.

La electrodisecación consiste en la eliminación de las lesiones mediante el bisturí eléctrico con anestesia local⁽⁹⁾.

Estos métodos son útiles para el tratamiento de lesiones grandes, aisladas o hipertróficas, y además permiten el análisis histológico de la lesión eliminada para descartar un CE invasivo. No existen estudios publicados sobre la eficacia de estas técnicas.

Terapia fotodinámica (nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A)

La TFD es un tratamiento que consiste en la aplicación de un fotosensibilizante tópico ocluido durante 2 o 3 horas y la posterior iluminación de la zona con una fuente de luz apropiada. Los fotosensibilizantes utilizados en dermatología son el ácido metil-aminolevulínico y el 5-aminolevulínico. Ambos son profármacos que son captados selectivamente por las células con mayor índice mitótico y transformados en su interior en protoporfirina IX, que produce una reacción fototóxica que las destruye⁽¹⁰⁾.

Existen múltiples estudios publicados con ensayos clínicos comparados con placebo y otras opciones terapéuticas donde la TFD demuestra tasas de aclaramiento del 71 al 100% de las lesiones. Es tan eficaz como la crioterapia, con mejor resultado cosmético y comparable al imiquimod o al ingenol mebutato^(6, 11, 12).

Es un tratamiento de campo apropiado para lesiones múltiples no hiperqueratósicas que además ha demostrado ser preventivo al disminuir la aparición de nuevas lesiones y de carcinoma epidermoide (CE)⁽¹³⁾. Es especialmente ventajoso para lesiones múltiples en pacientes con intenso daño solar y en localizaciones donde el resultado cosmético sea primordial. Las lesiones hiperqueratósicas se pueden tratar mediante curetaje previo o con queratolíticos 3 semanas antes del tratamiento (ácido salicílico, urea, ácido retinoico, ácido glicólico).

La principal limitación de la TFD es que la exposición a la lámpara es dolorosa. Este efecto secundario se puede minimizar humedeciendo la zona o administrando anestesia local o troncular. No se deben utilizar anestésicos tópicos, ya que su pH básico inactiva el fotosensibilizante.

Tras el tratamiento se produce eritema y costras en la zona tratada que requieren lavado diario de la zona sin más cuidados especiales y protección solar estricta las primeras 48 horas. Se pueden producir reacciones más graves con formación de ampollas, costras o erosiones, que habitualmente ceden con cuidados locales sin secuelas.

La TFD es un tratamiento que requiere lámparas especiales, por lo que se aplica por un dermatólogo experto en la técnica. Se reserva para tratamiento del campo de cancerización cuando han fallado otros tratamientos de campo más sencillos y para pacientes no cumplidores, ya que se realiza por el dermatólogo.

Tratamientos tópicos

Los pacientes deberán ser advertidos de las reacciones inflamatorias habituales secundarias a los tratamientos tópicos.

DICLOFENACO 3%, ÁCIDO HIALURÓNICO 2,5% (nivel de evidencia 2++/1+, grado de recomendación A)

Esta combinación inhibe las enzimas ciclooxigenasa 1 y 2 (COX1 y COX2) en el metabolismo del ácido araquidónico, teniendo propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Inhibe la acción de los metabolitos del ácido araquidónico sobre el crecimiento epitelial tumoral y la angiogénesis, favoreciendo la apoptosis.

La tasa de respuesta completa se sitúa entre el 32%⁽¹⁴⁾ hasta cerca del 40% en un metanálisis con 364 pacientes⁽¹⁵⁾, donde el 71-77% de los pacientes presentan una curación del 75% de las lesiones⁽¹⁵⁾. En otro reciente metanálisis donde se valoran todos los tratamientos para la QA, el diclofenaco con ácido hialurónico fue el menos eficaz de todos, por debajo incluso de la crioterapia⁽¹⁶⁾. Se aplica dos veces al día durante 90 días, objetivándose el mayor efecto terapéutico 30 días después del fin del tratamiento. Los efectos secundarios del diclofenaco 3%, ácido hialurónico 2,5%, incluyen prurito, eritema, xerosis, costras y descamación, lo que condiciona su correcta cumplimentación, ya que es un tratamiento que se considera largo. Los pacientes deben evitar la exposición a radiación ultravioleta (natural o artificial) durante el tratamiento por el riesgo de fotosensibilidad.

IMIQUIMOD (nivel de evidencia 1++, grado de recomendación A)

El imiquimod es un derivado de las imidazoquinolinas que activa los monocitos y los macrófagos mediante sus receptores tipo Toll. El imiquimod activa una respues-

ta antitumoral celular y promueve la liberación de mediadores pro inflamatorios, tales como IL-2, IL-6, TNF-alfa e IFN-alfa.

Imiquimod está aprobado para el tratamiento de queratosis actínicas en dos concentraciones: al 5% (3 aplicaciones semanales durante 4 semanas, pudiéndose repetir un segundo ciclo hasta un máximo de 8 semanas) y al 3,75% (1 aplicación diaria durante 2 ciclos de tratamiento de 2 semanas cada uno, separados por un periodo de 2 semanas sin tratamiento).

La aplicación de imiquimod al 5%, 3 veces por semana durante 4 semanas consigue unas tasas de respuestas completas y parciales del 55 y 65%, respectivamente⁽¹⁷⁾. Si persisten lesiones se puede repetir la pauta tras un periodo de descanso de 4 semanas, lo que incrementa la respuesta completa en más pacientes (37,2-55%)^(17, 18).

La pauta de imiquimod al 3,75% consigue unas tasas de respuestas completas y parciales del 35,6% y 59,4%, respectivamente⁽¹⁹⁾.

Los efectos secundarios del imiquimod varían según la concentración y son generalmente leves o moderados aunque pueden ser de intensos a muy intensos en algunos pacientes y suelen aparecer hacia los 8-10 días de tratamiento. Las reacciones locales son frecuentes e incluyen eritema, prurito, quemazón, dolor, sequedad, descamación y erosión. Si aparece mayor inflamación se desarrollan costras, exudación, vesiculación e hiperpigmentación posinflamatoria. Cuanto mayor es el área tratada, mayor es el riesgo de efectos sistémicos pseudogripales.

El imiquimod es un fármaco seguro en pacientes trasplantados y se ha demostrado su eficacia en este grupo de pacientes, aunque se han descrito casos de pérdida del injerto en trasplantados renales.

5-FLUOROURACILO (nivel de evidencia 2++/1-, grado de recomendación B)

5-fluorouracilo 5%: dirigido al campo

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un antagonista de la pirimidina. Se ha empleado clásicamente como tratamiento de campo a una concentración del 5%. Actualmente, en España, no está comercializado el 5-FU al 5% en crema pero se puede prescribir mediante formulación magistral. La pauta de aplicación más común es 1 vez cada 12 horas durante 2-4 semanas, aunque se han descrito otras pautas para minimizar el impacto de los efectos adversos locales. Una revisión sistemática concluyó que aproximadamente el 50% de los paciente tratados presentaba resolución completa con una reducción del número de lesiones del 80%, aunque la calidad de los estudios en los que se basaba esta revisión era baja⁽²⁰⁾. La tasa de recurrencia es

elevada⁽²¹⁾. El principal efecto adverso es la irritación cutánea con eritema, descamación, erosiones, dolor y quemazón.

5-fluorouracilo 0,5% + ácido salicílico 10%: dirigido a la lesión

Recientemente se ha comercializado una preparación de 5-FU al 0,5% con ácido salicílico al 10% para el tratamiento de queratosis actínicas hipertróficas aisladas (tratamiento de hasta 10 lesiones de manera simultánea). Se aplica una vez al día sobre las lesiones hasta su desaparición o durante un máximo de 12 semanas. En un estudio multicéntrico con 470 pacientes se reportó una remisión completa en el 50% de los pacientes y una curación de lesiones individuales del 71%. La respuesta máxima se observa 8 semanas tras la interrupción del tratamiento. El principal efecto adverso de este producto es la irritación que produce el 5-FU potenciada por el efecto del ácido salicílico⁽²²⁾.

INGENOL MEBUTATO (nivel de evidencia 1++, grado de recomendación A)

El ingenol mebutato es el principio activo que se extrae de la savia de la planta *Euphorbia peplus*.

Existen dos concentraciones, 150 mcg/g para cara y cuero cabelludo y 500 mcg/g para tronco y extremidades. Se ha descrito una tasa de respuestas completas para estas concentraciones del 42% y del 34% respectivamente⁽²³⁾. La reducción en el número de lesiones es del 83% en cara y cuero cabelludo y del 75% en tronco y extremidades. En un reciente estudio la tasa de respuestas completas de ingenol mebutato se sitúa en el 61,6% en la cara y cuero cabelludo⁽²⁴⁾. El ingenol mebutato se aplica una vez al día durante 3 días consecutivos en cara y cuero cabelludo y 1 vez al día durante 2 días consecutivos en tronco y extremidades. Se asocia a una reacción inflamatoria secundaria a citotoxicidad celular mediada por neutrófilos y otras células inmunitarias. La reacción local, que aparece en la mayoría de los pacientes, es generalmente leve o moderada y en ocasiones intensa aunque bien tolerada y se resuelve completamente en 15 días con un buen resultado estético.

En cuanto a la eficacia a largo plazo, el 87,2% (cara y cuero cabelludo) y el 86,8% (tronco y extremidades) de las lesiones basales mantenían la remisión completa tras un año de seguimiento después del tratamiento con ingenol mebutato⁽²⁵⁾.

La mayor aportación del ingenol mebutato para el tratamiento tópico de las QA es su corto esquema de tratamiento, lo que facilita la cumplimentación en la inmensa mayoría de los pacientes, ya que se ha observado que la adherencia de los tratamientos tópicos de la QA disminuye conforme aumenta la duración del tratamiento⁽²⁶⁾.

FOTOPROTECTORES (nivel de evidencia 2+, grado de recomendación C)

Algunos estudios han demostrado la disminución en el número de QA respecto a los vehículos, así como la reducción del número de nuevas QA respecto al grupo control⁽²⁷⁾. Debería potenciarse el uso de fotoprotectores con un índice de protección 50+ en la mayoría de pacientes con QA, independientemente del uso de otras modalidades terapéuticas. Debe fomentarse también el uso de medidas de protección física, como sombreros, camisetas y gafas de sol.

Otros

Las siguientes modalidades terapéuticas han demostrado un menor nivel de evidencia en cuanto a eficacia y grado de recomendación:

RETINOIDES ORALES (nivel de evidencia 3, grado de recomendación D)

Los retinoides orales disminuyen el desarrollo de cáncer cutáneo no melanoma (fundamentalmente carcinoma epidermoide y queratosis actínicas) en pacientes de alto riesgo, como trasplantados de órgano sólido, pero el perfil de efectos adversos dificulta su administración durante largos periodos de tiempo⁽²⁸⁾. La evidencia de la eficacia proviene de estudios no controlados con escaso número de pacientes o de casos aislados⁽²⁹⁾.

RETINOIDES TÓPICOS

Un estudio aleatorizado con un retinoide tópico en alta concentración (tretinoína 0,1%) vs. placebo no demostró ninguna reducción en la incidencia de neoplasias queratinocíticas⁽³⁰⁾.

DERMABRASIÓN (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D)

La dermabrasión consiste en la eliminación de las capas superficiales de la piel mediante fresado o cepillado. Mediante esta técnica se pueden eliminar las QA y las zonas dañadas por la exposición solar. No existen estudios publicados sobre esta técnica en el tratamiento de las QA⁽⁹⁾.

PEELINGS (nivel de evidencia 4, grado de recomendación D)

Los *peelings* eliminan las capas superficiales, medias o profundas de la epidermis dependiendo de su composición. Se utilizan de manera habitual para el tratamiento del daño solar crónico en la piel, ya que mejoran el aspecto global de la piel, sin embargo, sus resultados en el tratamiento de las QA no han sido evaluados⁽⁹⁾.

LÁSERES NO ABLATIVOS (nivel de evidencia 3, grado de recomendación C)

La renovación cutánea por láseres no ablativos se ha convertido en el tratamiento de elección para rejuvenecer la piel. Se han hecho más populares que los láseres ablativos, ya que tienen menos riesgos, el tiempo de recuperación es más corto y tienen menos probabilidad de producir cicatrices, hipopigmentación o secuelas permanentes. En un estudio con un láser de erbio fraccionado se demostró una mejoría del 70% de las QA⁽³¹⁾.

Comparativa entre tratamientos

En un metanálisis publicado recientemente en el que se comparó la eficacia de 8 modalidades terapéuticas, el *ranking* de eficacia de mayor a menor fue el siguiente: 5-FU 5% > 5-FU 0,5% > ALA-PDT $\approx$ imiquimod 5% $\approx$ ingenol mebutato $\approx$ MAL-PDT > crioterapia > diclofenaco > placebo⁽¹⁶⁾. Sin embargo, cuando se comparan tratamientos en lesiones localizadas únicamente en cabeza, la posición de ingenol mebutato escala posiciones hasta situarse al nivel del 5-ALA y por delante del imiquimod 5%. Fuera de la cabeza, imiquimod 5% se situaba por delante de ingenol mebutato en el *ranking* de eficacia. La crioterapia también obtiene mejores resultados en estudios en los que se trataron lesiones diana, superando incluso al imiquimod, y con resultados similares a la TFD-MAL. Muchos pacientes deben someterse de manera periódica a tratamientos de campo y antes o después reciben la mayoría de tratamientos, porque como se ha comprobado, la combinación de tratamientos, potenciando y realizando sinergias en cuanto a los mecanismos de acción se ha visto que mejora mucho los resultados^(9, 32).

Consideraciones terapéuticas

No existe un algoritmo estandarizado respecto al tratamiento de las QA. En la elección de un tratamiento para las QA debe valorarse, además de la eficacia, una serie de variables como la tolerancia, el cumplimiento o la cosmetividad.

Obtener una alta adherencia al tratamiento y, consecuentemente, una mayor efectividad del mismo, es uno de los principales objetivos a tener en cuenta en la prescripción. Esto tiene una gran importancia en la calidad de vida de los pacientes con esta patología.

El 5-FU se asocia a irritación cutánea intensa en un número elevado de pacientes. Cuando el cumplimiento del paciente quiera asegurarse, los tratamientos físicos por parte de personal sanitario, como la crioterapia o la TFD, deben considerarse. La

corta posología (2-3 días) del ingenol mebutato también favorece su cumplimiento. En lesiones individuales o en número reducido (< 10), la crioterapia, el 5-FU al 0,5% con ácido salicílico, el ingenol mebutato o la electrocoagulación son herramientas de primera línea. En lesiones múltiples o ante sospecha de campo de cancerización se consideran de primera línea el 5-FU, el diclofenaco, el imiquimod, la TFD y el ingenol mebutato. El metanálisis de Gupta y cols. sugiere que 5-FU tiene un mayor efecto sobre el campo de cancerización que el imiquimod. El tratamiento del campo de cancerización o de áreas extensas, y no solo de lesiones individuales, debe promoverse en individuos con múltiples lesiones, en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos que ya han desarrollado un CE. Sin embargo, son pocos los trabajos que hayan demostrado que estas intervenciones permitan una reducción significativa en el número de carcinomas escamosos cutáneos^(13, 33).

Los pacientes inmunodeprimidos responden peor y presentan recurrencias más frecuentemente. Las QA en pacientes inmunodeprimidos deben ser monitorizadas y tratadas por el dermatólogo.

Bibliografía

1. Ribera Pibernat M, Fernández-Chico N. Tratamiento de las queratosis actínicas. Terapéutica en APS. FMC 2013; 20:592-601.
2. Lober BA, Fenske NA. Optimum treatment strategies for actinic keratosis (intraepithelial squamous cell carcinoma). Am J Dermatol 2004; 5:395-401.
3. Thai KE, Fergin P, Freeman M, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratosis. Int J Dermatol 2004; 43:687-92.
4. Berman B, et al. Efficacy and safety of IngenolMebutate 0.015% gel 3 weeks after Cryosurgery of Aktinic Keratosis: 11-Week Results. J Drugs Dermatol 2014; 13(2):154-60.
5. Berman B, et al. Efficacy and safety of IngenolMebutate 0.015% gel after Cryosurgery of Aktinic Keratosis: 12-Months Results. J Drugs Dermatol 2014; 13(6):741-7.
6. Nashan D, Meiss F, Muller M. Therapeutic strategies for actinic keratosis: a systematic review. Eur J Dermatol 2013; 23:14-32.
7. Rokhsar CK, Lee S, Fitzpatrick R. Renovación cutánea por láser. En: Golberg. Laserterapia. 1.ª ed. Editorial Elsevier, 2006; 2:1-28.
8. Lyer S, Friedly A, Bowes L, Kricorian G, Fitzpatrick R. Full face laser resurfacing: therapy and prophylaxis for actinic keratosis and non-melanoma skin cancer. Lasers Surg 2004; 34:114-9.
9. Ceilley R, Jorizzo J. Current issues in the management of actinic keratosis. J Am Acad Dermatol 2013; 68:S28-38.
10. Gilaberte Y. Terapia Fotodinámica. Aula Médica 2008.

11. Morton CA, Szeimies RM, 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. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27:536-44.
12. Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Dec 12; 12:CD004415. doi:10.1002/14651858.CD004415.pub2.
13. Willey A, Mehta S, Lee PK. Reduction in the incidence of squamous cell carcinoma in solid organ transplant recipients treated with cyclic photodynamic therapy. *Dermatol Surg* 2010; 36:652-8.
14. 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 Nov; 165(5):1.101-8.
15. Rivers JK, Wolf J. Assessing clinically meaningful end points for the management of actinic keratosis with diclofenac 3% gel. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:188-9.
16. Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome 'participant complete clearance' in nonimmunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol* 2013; 169:250-9.
17. 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.
18. 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.
19. 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. Askew DA, Mickan SM, Soyer HP, Wilkinson D. Effectiveness of 5-fluorouracil treatment for actinic keratosis-a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Dermatol* 2009; 48:453-63.
21. Amini S, Viera MH, Valins W, Berman B. Nonsurgical innovations in the treatment of non melanoma skin cancer. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 2010; 3:20-34.
22. Kaur RR, Alikhan A, Maibach HI. Comparison of topical 5-fluorouracil formulations in actinic keratosis treatment. *J Dermatolog Treat* 2010; 21:267-71.
23. Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012; 366:1.010-9.

24. Garbe C, et al. Ingenol mebutate 0.015% gel repeat use for multiple actinic keratoses on face and scalp: FIELD Study REPEAT, a 12-month phase 3 clinical study, En: World Congress on Cancers of the Skin; póster 191. Edinburgo, Escocia; 3-6 de septiembre de 2014.
25. Lebwohl M, Shumack S, Gold LS, Melgaard A, Larsson T, Tying SK. Long-term follow-up study of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratoses. *JAMA Dermatol* 2013 June; 149(6):666-70.
26. Shergill B, Zokaie S, Carr AJ. Non-adherence to topical treatments for actinic keratosis. *Patient Preference and Adherence* 2014; 8:35-41.
27. Ulrich C, Jorgensen 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; 161:78-84.
28. Kovach BT, Sams HH, Stasko T. Systemic strategies for chemoprevention of skin cancers in transplant recipients. *Clin Transplant* 2005; 19:726-34.
29. Lanhez M, Fleury LF, Miot HA, Bagatin E. Retinoids for prevention and treatment of actinic keratosis. *An Bras Dermatol* 2013; 88:585-93.
30. Weinstock MA, Bingham SF, Digiovanna JJ, Rizzo AE, Marcolivio K, Hall R, et al.; Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial Group. Tretinoin and the prevention of keratinocyte carcinoma (Basal and squamous cell carcinoma of the skin): a veterans affairs randomized chemoprevention trial. *J Invest Dermatol* 2012; 132:1583-90.
31. Lapidoth M, Adatto M, Halachmi S. Treatment of actinic keratosis and photodamage with non-contact fractional 1540-nm laser quasi-ablation: an ex-vivo and clinical evaluation. *Lasers Med Sci* 2013; 28:537-42.
32. Serra-Guillén C, Nagore E, Hueso L, Traves V, Messeguer F, Sanmartín O, et al. A randomized pilot comparative study of topical methyl aminolevulinate 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 Apr; 66(4):e131-7.
33. 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.

Prevención. Estrategias de prevención primaria, secundaria y terciaria

Dr. Salvador Arias Santiago

Unidad de Gestión Clínica de Dermatología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

Dra. Mercedes Redondo Sánchez

Centro de Salud de Atención Primaria El Torito, Madrid

Introducción

La incidencia creciente del cáncer cutáneo no melanoma a nivel mundial obliga a establecer unas estrategias de prevención dirigidas sobre todo a la población en riesgo. Este incremento de la incidencia de cáncer cutáneo, a pesar del descenso en la mortalidad, indica que la prevención primaria falla, es insuficiente o que aún es pronto para evaluar su eficacia⁽¹⁾.

Un estudio reciente en Estados Unidos ha mostrado que solo en el 0,9% de las visitas relacionadas con problemas de piel se recomendaba el uso de fotoprotectores por parte de los médicos⁽²⁾ y que solo el 6% de la población es consciente de la importancia que tienen las queratosis actínicas (QA), a pesar de que presentan una incidencia elevada en pacientes mayores de 45 años⁽³⁾. Por otra parte, en una revisión sistemática, Lin y cols. mostraron que los consejos de los médicos de Atención Primaria a sus pacientes pueden cambiar sus conductas de protección solar⁽⁴⁾. Por tanto, el médico de Atención Primaria, que con frecuencia diagnostica y trata esta patología, es el pilar fundamental, junto con los profesionales de enfermería de Atención Primaria, para la educación para la salud de los pacientes, con el objetivo de conseguir cambios en sus comportamientos de exposición solar perjudiciales y promover los que son saludables.

Las QA constituyen un modelo claro de cáncer incipiente fotoinducido, por lo que las estrategias de prevención primaria se basarán en dar a conocer a la población las características del cáncer de piel en todo su espectro, los grupos de mayor riesgo, los daños colaterales de la exposición a la radiación ultravioleta (RUV) asociados a la carcinogénesis y el fotoenvejecimiento, y cómo prevenirlos (fotoprotección y fotoeducación). Las estrategias de prevención secundaria y terciaria irán dirigidas a la detección precoz de las lesiones, la autoexploración y el restablecimiento de la salud una vez que haya aparecido la enfermedad. Los

pacientes con QA deben ser informados adecuadamente sobre la naturaleza de su enfermedad, para que desde su experiencia modifiquen los factores de riesgo para evitar el desarrollo de nuevas lesiones.

El objetivo de este capítulo es analizar las estrategias de prevención primaria, secundaria y terciaria que pueden ser desarrolladas por los profesionales de Atención Primaria con los pacientes que presentan QA o están en riesgo de desarrollarlas.

Prevención primaria

La fotocarcinogénesis se produce por daño directo de la RUV sobre el ADN de las células de la epidermis (formación de dímeros de pirimidina, mutaciones en p53 o PTCH1) o por daño indirecto a través de la formación de radicales libres o inmunosupresión asociada a ambos tipos de RUV, B (UVB: 290-315 nm) y A (UVA: 315-400 nm). Aunque la RUV es la que presenta mayor poder carcinogénico, en los últimos años se ha implicado en la patogenia del cáncer a la radiación visible e infrarroja. Los nuevos conocimientos sobre la etiopatogenia del cáncer de piel han modificado los patrones de prevención. Clásicamente, las medidas de protección solar se han aplicado en las actividades al aire libre, pero cada vez se consideran otros factores, por ejemplo, las actividades realizadas en interior protegidas mediante un cristal, que permite el paso de UVA y que se han asociado con presencia de QA, fotodaño y cáncer cutáneo, que también requieren estrategias preventivas. La utilización de nuevos cristales tintados o laminados que disminuyen el paso de UVA podría ser una de ellas. Además, junto con las medidas de fotoprotección física y química, se están desarrollando medidas de quimioprevención.

La prevención primaria de las QA incluye las medidas físicas de evitación solar, el uso de fotoprotectores tópicos y la quimioprevención oral (tabla 1).

MEDIOS FÍSICOS DE FOTOPROTECCIÓN

Evitar las exposiciones solares entre las 12:00 y las 17:00 h aproximadamente

Las exposiciones solares en esta franja horaria se asocian con mayor riesgo de quemadura solar debido a una mayor incidencia de la RUVB. Si las QA y el carcinoma epidermoide (CE) se han asociado fundamentalmente con patrones de exposición solar crónica a lo largo de la vida, también hay estudios que lo relacionan con la presencia de quemaduras solares. La mayoría de los trabajos sobre hábitos de exposición solar reflejan que esta es una de las medidas menos utilizadas; sin embargo, tras realizar campañas preventivas, es la que presenta un margen de mejora superior⁽⁵⁾. Se re-

Tabla 1

Prevención primaria	Medios físicos de fotoprotección: ■ Evitar las exposiciones solares entre las 12:00 y las 17:00 h. ■ Uso adecuado de la ropa, las gafas y el gorro. ■ Permanecer a la sombra o utilizar sistemas generadores de sombra. ■ Evitar el uso de cabinas de bronceado.
	Crema fotoprotectora: ■ En cantidad suficiente (2 mg/cm²). ■ Aplicarla antes de la actividad al aire libre. ■ Reaplicarla cada 2 horas. ■ Factor de protección solar > 30.
	Quimioprevención.
	Campañas de prevención y promoción de hábitos saludables.
Prevención secundaria	■ Diagnóstico precoz de las lesiones. ■ Autoexploración: Rápido, incruento, barato, el paciente asume responsabilidad. Transmitir los signos clínicos básicos, zonas de máximo riesgo, técnicas.
Prevención terciaria	Evitar, retardar o reducir las secuelas de la enfermedad y restablecer la salud de los pacientes.

comienda evitar la exposición solar en aquellas horas del día en las que la sombra que proyecta nuestro cuerpo es menor que este, porque indica que la exposición a la radiación es muy elevada debido a la incidencia y perpendicularidad de los rayos solares, de esta forma se puede disminuir la RUVB en un 60%. Además es importante señalar que el daño solar es acumulativo a lo largo de la vida y que hay que concienciar del riesgo de exposiciones laborales y crónicas. En relación a las QA es frecuente que aparezcan en personas de edad avanzada y en aquellas localizaciones que han sufrido mayor exposición a la RUV, como el dorso de las manos y la cara.

Uso adecuado de la ropa, las gafas y el gorro

Constituyen una medida muy importante de protección solar y cada vez es más frecuente que se incluya el factor de protección UV en las prendas. Este factor es análogo al factor de protección solar (FPS) y se determina estudiando el paso de la radiación UVB y UVA a través de la ropa mediante un espectrofotómetro. El factor de protección de la ropa oscila entre 10 y 15, pero se modifica en función de las características de la ropa. Cuanto mayor es el peso y grosor del tejido, menores los espacios entre los hilos y se utilizan colores más oscuros, mayor es la acción preventiva, llegando en algunos casos a tener un factor de protección de 30. La ropa mojada reduce el valor de este factor a 5. Además se están utilizando tejidos que llevan materiales con protección solar o absorbentes de UV que se añaden al detergente o al color de la ropa.

Los sombreros deben ser de ala ancha (> 10 cm, porque reduce la exposición facial un 70%) y algunos gorros están específicamente diseñados para proteger la cara y la zona cervical. Las gafas de sol deben tener cristales homologados que filtren la RUV ($< 0,001\%$ de UVB y $< 0,01\%$ de UVA), sin alterar el reconocimiento de los colores, y deben ser adecuadas para la conducción. Con estas medidas se reducirán las QA faciales y sobre todo perioculares, que presentan una mayor dificultad terapéutica.

Permanecer a la sombra o utilizar sistemas generadores de sombra

La fotoprotección depende del material utilizado y de la altura que se coloca con respecto al suelo, porque hay que tener presente la radiación directa y también la reflejada. En este sentido, las sombrillas tipo iglú o tienda de campaña son las que proporcionan una mejor protección. Se estima que el 50% de la RUVA ocurre en la sombra y el factor de protección de la sombra de un árbol puede variar entre 4 y 50 dependiendo de la densidad de sus hojas y del perímetro de sombra. Otro aspecto importante a recordar es que las medidas fotoprotectoras también han de mantenerse los días nublados, en los que se reduce la radiación infrarroja responsable de la sensación térmica, pero no se reduce la RUVA, con importante implicación en el desarrollo de cáncer de piel.

Evitar el uso de cabinas de bronceado

Se ha demostrado su asociación con el cáncer cutáneo (CE, carcinoma basocelular y melanoma). Emiten radiación UVB y UVA, y en ocasiones la exposición es 3 veces superior a la que ocurre al aire libre a mediodía e incrementa mucho el riesgo de cáncer de piel cuando los pacientes se exponen antes de los 30 años de edad. Tampoco se debe de emplear el bronceado artificial como medio de protección solar.

FOTOPROTECCIÓN TÓPICA

Utilización de la crema fotoprotectora de forma correcta

Esto significa en cantidad suficiente (2 mg/cm^2), con un factor de protección FPS superior a 30, según recomiendan la mayoría de sociedades de Dermatología, aplicándola antes de la actividad al aire libre (sobre todo en caso de actividades acuáticas), reaplicándola cada 2 horas o en función de la actividad realizada y durante todo el año si hay exposición solar.

Existen filtros físicos (inorgánicos o pantalla mineral) y químicos u orgánicos. Los primeros, como el óxido de zinc, el dióxido de titanio, los silicatos o el óxido férrico, actúan por reflexión, presentan un amplio espectro, incluyendo RUV, luz visible o infrarrojos, son muy seguros porque no se absorben sistémicamente y no son irritantes, pero presentan una baja cosmeticidad. Los químicos (benzofenonas, dibenzilmetano, antranilatos, alcanfor, PABA y derivados, cinamatos, salicilatos...), por el contrario, son muy cosméticos, absorben la RUV, pero presentan el riesgo de absorción sistémica y reacciones alérgicas.

La determinación de la protección frente a la radiación UVB se ha definido a partir de la dosis mínima eritematogénica, de forma que el FPS es un cociente entre la dosis mínima eritematogénica con protección dividida por la dosis mínima eritematogénica sin protección (en Europa, el método Colipa). El resultado es un índice numérico que da una idea del tiempo que podemos estar expuestos al sol sin riesgo de quemaduras. Por ejemplo, si una persona puede exponerse al sol el primer día durante 15 minutos sin tener enrojecimiento, con un FPS de 15, utilizado adecuadamente, le protegerá durante 225 minutos. En el mercado se pueden encontrar fotoprotectores con FPS entre 5 y 100, pero la *Food and Drug Administration* (FDA) ha considerado que un FPS de 30 aplicado correctamente puede ser suficiente. Para definir el grado de protección frente a RUVA se han utilizado varios índices, el más extendido es el PPD (*Persistent Pigment Darkening*). En Europa se considera que el factor de protección RUVA debe ser al menos un tercio del FPS.

El fotoprotector ideal debe proteger frente a la RUV A y B, ser fotoestable, disminuir la formación de especies reactivas de oxígeno, así como incluir enzimas que activen o reparen el DNA para evitar el daño directo de la radiación y el asociado a la inmunosupresión. Deben adaptarse a todo tipo de actividad, resistentes al agua (*water-resistant*: 40 minutos y *waterproof*: 80 minutos) y con excipientes que permitan una mejor remanencia, tener una buena tolerancia, proporcionar hidratación y sin perfumes. Algunos fotoprotectores presentan actividad antiinflamatoria, lo que

podría contribuir a reducir la inflamación inducida por la RUV y a entender mejor los efectos biológicos de los fotoprotectores. La adición de antioxidantes (filtros orgánicos) parece, sin embargo, ejercer un efecto leve, porque la mayoría de ellos no son estables.

Se ha demostrado que el uso correcto y continuado del fotoprotector reduce el riesgo de CE y QA⁽⁶⁾, por lo que es muy importante promover su utilización de forma adecuada. Algunos trabajos han mostrado que el uso de la crema solar se asocia con un riesgo superior de quemaduras solares⁽⁵⁾; la explicación a esta paradoja radica en que no se utiliza de forma apropiada o genera una falsa sensación de protección. Se ha demostrado que en la práctica, la mayoría de las personas aplican entre un 25-50% de la cantidad de fotoprotector que se aplica para realizar los test de FPS, con lo que su efectividad se reduce a menos del 33%. Para alcanzar la densidad de 2 mg/cm² se ha propuesto la técnica de la cucharita: la cantidad de una cucharita de fotoprotector para la cara, cabeza y cuello; una para cada extremidad superior, dos para espalda y tronco y otras dos para cada extremidad inferior. Los filtros solares no deben emplearse para permanecer más tiempo expuesto al sol sin quemarse. Por todo ello es muy importante que los pacientes aprendan a utilizar adecuadamente la crema fotoprotectora y que la combinen con otras medidas físicas, como la sombra, la ropa, las gafas o el sombrero.

Un aspecto controvertido sobre el uso de fotoprotectores es su posible relación con la deficiencia de vitamina D. Recientemente se ha descrito que el déficit de vitamina D puede estar asociado con diversas enfermedades, incluidos algunos tipos de cáncer. En una revisión de la literatura realizada por Norval y cols.⁽⁷⁾ se concluye que el uso normal de fotoprotector generalmente no produce una insuficiencia de vitamina D. Como posibles efectos adversos de su uso también se debe considerar la dermatitis y fotodermatitis alérgica (sobre todo por oxibenzona), que es poco prevalente teniendo en cuenta que su uso está muy extendido. También pueden agravar otras dermatosis, como el acné, en caso de utilizar excipientes muy grasos.

La fotoprotección en la infancia debe de realizarse como en los adultos, considerando de forma conjunta todas las medidas. A pesar de que cada vez está más extendido el uso de fotoprotectores en niños y no se han mostrado efectos adversos, las características de la piel infantil, más inmadura y con mayor capacidad de absorción y menor metabolización, hacen que se recomiende utilizar filtros inorgánicos en niños menores de 2 años y que, en general, no se recomienden los fotoprotectores en menores de 6 meses⁽⁸⁾.

La utilización de estas medidas de fotoprotección deben estar moduladas por una serie de factores ambientales e individuales⁽⁹⁾. La atmósfera protege de la radiación permitiendo que el 95% de la RUV tipo A alcance la superficie terrestre y solo un 4% de la radiación tipo B; sin embargo, estos porcentajes pueden ser superiores en zonas en las que se ha alterado la capa de ozono. Además, la RUVB disminuye un 3% por cada grado que incrementa la latitud y aumenta entre un 4 y 10% por cada 300 metros de altitud. También se produce un descenso de la radiación en zonas con contaminación urbana, mientras que la nieve, el hielo, el cristal o la arena pueden reflejar hasta en un 85% la RUVB. La absorción de la RUV depende de diversos factores individuales, como la pigmentación de la piel por aumento de melanina y el engrosamiento de la misma; por ejemplo, la radiación penetra 5 veces menos en los pacientes con piel negra comparada con la piel blanca⁽⁹⁾.

QUIMIOPREVENCIÓN

Los productos de fotoprotección tópica presentan algunas limitaciones, como la necesidad de reaplicarlos, la distribución heterogénea, la incomodidad o incompatibilidad con algunos tipos de actividades, por lo que es conocido que a menudo la cantidad aplicada no alcanza el 25% de lo considerado adecuado para una correcta fotoprotección. Por este motivo se están desarrollando nuevas estrategias de prevención administradas por vía oral y que proporcionen una fotoprotección suficiente y global que mejore los métodos existentes. La mayoría de estas sustancias basan su efecto en propiedades antiinflamatorias, antioxidantes o inhibiendo factores de transcripción que impidan el desarrollo de QA. Sin embargo, hasta el momento ninguna de ellas ha mostrado evidencia suficiente como para utilizarlas como única estrategia fotoprotectora y serán necesarios más estudios que confirmen sus efectos beneficiosos. Se comentarán a continuación algunas de ellas.

El *polypodium leucotomos* es el extracto de una planta que tiene propiedades antiinflamatorias y antioxidantes que ha sido utilizado a dosis de 480-1.200 mg al día para reducir los efectos de la RUV. Es la sustancia con la que existe mayor número de estudios experimentales humanos. Previene el daño oxidativo del ADN, activa el gen p53 y permite modificar la dosis mínima eritematogénica, sin embargo, no hay estudios a largo plazo que muestren su efecto preventivo directo en QA.

Los *carotenoides* han mostrado que cuando se administran por vía oral proporcionan una mayor fotoprotección que por vía tópica. Un estudio retrospectivo mostró

que la incidencia de cáncer de piel estaba inversamente relacionada con los niveles plasmáticos de betacaroteno, sin embargo, se han realizado varios ensayos clínicos que no han mostrado una reducción del riesgo de cáncer cutáneo no melanoma ni de QA⁽¹⁰⁾ en pacientes que han tomado suplementos de betacaroteno en comparación con placebo. Tampoco existen trabajos específicos en cuanto al empleo de licopeno y luteína.

Los *retinoides* son derivados de la vitamina A que han mostrado reducir el riesgo de CE en pacientes trasplantados renales (acitretino 30 mg/día). También se han realizado estudios en otros pacientes de riesgo, como los sometidos a tratamientos con PUVA o con xeroderma pigmentoso, con buena respuesta.

Los *polifenoles* son productos naturales derivados de plantas que se encuentran en las legumbres, la miel, el vino, el chocolate, el té verde, las frutas y las verduras que presentan propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, inmunomoduladoras y anticarcinogénicas. Existen estudios in vitro en animales y humanos que indican que tienen efecto protector reduciendo los efectos adversos de la RUV, la respuesta inflamatoria y disminuyendo la presencia de eritema tras la exposición solar, sin embargo, no hay estudios específicos en QA ni sobre dosis o tiempo de tratamiento.

El uso de *antiinflamatorios no esteroideos* ha mostrado reducir el riesgo de CE y de melanoma mediante la inhibición de la ciclooxigenasa 2 (COX-2); recientemente se ha publicado un ensayo clínico con celecoxib que mostraba resultados en este sentido⁽¹¹⁾, aunque no hay datos referidos a QA. Sí que se ha demostrado un aumento en la expresión de COX-2 en QA y CE fotoinducidos.

El uso de las *vitaminas C y E* de forma tópica o mediante suplementos orales ha mostrado reducir el eritema fotoinducido y la formación de dímeros de timina. También se han estudiado otras sustancias con resultados variables, como el resveratrol, los ácidos grasos poliinsaturados, la silimarina, la curcumina, la genisteína o las dietas bajas en grasas, con resultados variables.

CAMPAÑAS DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE HÁBITOS SALUDABLES

La realización de campañas que fomenten la fotoprotección, sobre todo en la infancia y adolescencia, son muy importantes para prevenir el cáncer de piel. Se ha demostrado que la fotoprotección en las dos primeras décadas de la vida reduce un 78% el riesgo de cáncer de piel y que más del 20% de la radiación solar se recibe antes de los 18 años⁽¹²⁾.

Un estudio realizado en España para analizar las actitudes y conductas de los adolescentes frente a la RUV mostró que el 84% de los adolescentes conocía la relación de la exposición solar con el cáncer de piel, sin embargo, el 63% de ellos había sufrido quemaduras en el verano previo. En este estudio las quemaduras solares se asociaron de forma estadísticamente significativa a la exposición solar entre las 12 y las 18 h, a la falta de uso de medidas físicas de fotoprotección y a la incorrecta utilización de la crema fotoprotectora⁽¹³⁾.

Las campañas de promoción de hábitos saludables de exposición solar se han mostrado efectivas; destacamos un estudio realizado en Andalucía⁽¹⁴⁾ que incluyó a 2.170 alumnos entre 12 y 16 años que participaron en un programa de intervención escolar a través de un sistema web (estudio aleatorizado con un grupo control), en el que se demostró una reducción significativa del porcentaje de quemaduras en el verano siguiente en los alumnos que habían recibido la intervención. Además, la realización de este programa de prevención consiguió mejorar el uso de medidas físicas de fotoprotección, el uso adecuado de la crema solar y mejorar la fotoprotección los días nublados.

Un estudio poblacional que incluye pacientes europeos, australianos y estadounidenses muestra que solo el 7% de los participantes estaba familiarizado con el concepto de QA. Aquellos sujetos que estaban familiarizados reconocían que sus fuentes de información eran las revistas, los anuncios y la televisión⁽¹⁵⁾. Estos resultados muestran que existe un desconocimiento importante del cáncer cutáneo no melanoma y del papel de las QA en la progresión hacia CE invasivo en población general. Por tanto, es necesario mejorar el conocimiento de la población general acerca de las QA, incluyendo la sintomatología, formas de prevención y riesgo asociado de cáncer. Las campañas poblacionales y las individuales realizadas en la consulta del médico de familia y del dermatólogo son una buena estrategia de prevención primaria⁽¹⁶⁾.

Prevención secundaria

La QA es la manifestación cutánea del daño solar crónico que puede conducir al desarrollo de un CE invasivo. La presencia de QA multiplica por 6 el riesgo de tener cáncer de piel y, aunque es difícil de precisar qué porcentaje de ellas evolucionarán a un carcinoma invasivo, sí que se conoce que entre el 65 y el 97% de los CE se originan sobre QA o el campo de cancerización⁽¹⁷⁾.

Las estrategias de prevención secundaria van dirigidas al diagnóstico precoz de las lesiones y la autoexploración, para ello lo más importante es educar al paciente

sobre cuáles son las características clínicas de las QA (lesiones eritemato-desquamativas, con tacto rasposo, que se palpan mejor que se ven, localizadas en zonas fotoexpuestas) y cómo realizar adecuadamente una autoexploración de su piel. Es necesario que el médico de Atención Primaria asuma la responsabilidad de una educación sobre el cáncer de piel que sobre todo vaya dirigida a los pacientes con mayor riesgo de desarrollarlo, como: personas con fototipo bajo, pecas y daño solar, edad avanzada, varones, pacientes inmunosuprimidos, sujetos que han trabajado expuestos al sol o han vivido en áreas cercanas al ecuador, deportistas, pacientes que han recibido tratamiento con fototerapia, que presentan enfermedades que predisponen al cáncer de piel, como el xeroderma pigmentoso, o que tienen antecedentes familiares de cáncer (tabla 2).

Tabla 2. Condiciones individuales o médicas que predisponen al desarrollo de QA

- Fototipo bajo (I-II).
- Historia personal de cáncer cutáneo no melanoma.
- Exposición solar crónica e historia de quemaduras solares.
- Tratamientos previos con fototerapia.
- Trasplante de órganos.
- Inmunosupresión.
- Exposición a carcinógenos cutáneos.
- Hemopatías y otras enfermedades que predisponen al cáncer de piel (xeroderma pigmentoso...).

El autoexamen es incruento, está libre de peligros y es barato. El paciente asume parte de la responsabilidad de identificar tumores y adquiere un papel activo en el tratamiento de su enfermedad, aunque puede generar cierto grado de ansiedad en algunos pacientes. Al localizarse las queratosis en zonas expuestas su identificación es más asequible y fácil. Cuando el paciente adquiere experiencia solo debe invertir unos minutos. Los médicos de Atención Primaria deben estar formados para poder enseñar el autoexamen y educar transmitiendo la identificación de signos clínicos evidentes. Es importante destacar que hay que observar toda la superficie cutánea, aunque es más frecuente que las lesiones aparezcan en áreas

fotoexpuestas, buscar los signos de alarma, hacerlo con regularidad y ayudarse de espejos o imágenes de referencia.

Los pacientes con QA deben ser revisados periódicamente por la naturaleza crónica de las lesiones y el potencial riesgo de desarrollar CE invasivo. La mayoría de las sociedades de Dermatología recomiendan realizar exploraciones cutáneas una vez al año, aunque estas exploraciones deben definirse en cada caso particular (pacientes inmunodeprimidos, antecedentes de cáncer cutáneo...). Un estudio americano reciente muestra que la exploración de toda la superficie cutánea es realizada por un 81% de los dermatólogos, un 60% de médicos de Atención Primaria y un 56% de los internistas⁽¹⁸⁾. Sin embargo, otro estudio comparativo entre países mostró que solo al 5% de los pacientes españoles que se habían sometido a una revisión médica también les habían realizado un examen cutáneo, porcentaje inferior a otros países como Estados Unidos (45%), Australia (67%) o Alemania (29%)⁽¹⁵⁾.

Una buena estrategia preventiva sería planificar con el paciente las sesiones de autoexploración en función del riesgo de desarrollar QA y pautar las exploraciones por el médico de familia o dermatólogo que permitan valorar el fotodaño y la presencia de lesiones incipientes y reforzar las pautas fotoprotectoras.

Los programas de detección masiva tienen como objetivo realizar un diagnóstico precoz del melanoma debido a la elevada mortalidad que presenta este tumor y la alta incidencia que presenta en pacientes jóvenes. Aunque no existen campañas generalizadas para el diagnóstico del cáncer cutáneo no melanoma, estas suponen una oportunidad para reconocer a pacientes con daño actínico y mayor riesgo de cáncer de piel en general. La educación de los pacientes para que consulten precozmente es muy importante; un estudio italiano mostró que aquellos pacientes que demoraban la visita a su médico más de 9 meses era porque tenían la creencia de que su problema de piel no era urgente ni peligroso⁽¹⁹⁾.

Prevención terciaria

Tiene como objetivo evitar, retardar o reducir las secuelas de la enfermedad y restablecer la salud de los pacientes. Para conseguir este objetivo es necesario la elección de la alternativa terapéutica adecuada y el seguimiento correcto. En muchas ocasiones los pacientes desean participar en la toma de decisiones sobre su enfermedad, lo que permite conseguir mejores resultados e índices más elevados de satisfacción. Se debe proponer a los pacientes información clara y precisa de las QA y sus tratamientos para ayudarles en sus expectativas. El médico de familia

debe exponer las opciones de tratamiento claramente, si es posible mediante fotografías, valorando el tipo de paciente, la localización, el tipo de queratosis, el nivel socioeconómico y la actividad laboral. También el paciente debe ser educado en el uso correcto de la medicación y el conocimiento de efectos secundarios, así como en el control y seguimiento periódico. Es muy importante explicar adecuadamente el tratamiento y la necesidad de realizarlo completamente, porque un estudio reciente ha mostrado una falta de adherencia en el 71% de los pacientes con un tratamiento de 6-12 semanas para sus QA⁽²⁰⁾.

Caso clínico

Mujer de 65 años, no fumadora y con antecedentes personales de hipertensión arterial en tratamiento con enalapril, que refiere una lesión cutánea asintomática de 2 años de evolución en la zona periocular externa derecha a la que hasta ahora no había prestado importancia. Tiene antecedentes de exposición solar crónica y quemaduras solares porque ha trabajado en el campo. Hace 3 años le trataron con crioterapia dos lesiones similares, pero de menor tamaño, con buena respuesta. Utiliza crema fotoprotectora ocasionalmente en verano. No tiene antecedentes familiares de cáncer cutáneo.



EXPLORACIÓN

Fototipo III. Se aprecia una lesión eritemato-descamativa con tacto rasposo en la zona referida de 2,1 cm de diámetro máximo compatible clínica y dermatoscópicamente (fondo eritematoso con presencia de lesiones queratósicas foliculares) con QA grado II. El resto de la exploración cutáneo-mucosa no mostró lesiones relevantes.

COMENTARIOS

Se trata de un caso clínico representativo de una consulta frecuente de Atención Primaria que puede ser

manejado fácilmente por el médico de familia. El diagnóstico es clínico y se puede complementar con la dermatoscopia si está disponible. La respuesta al tratamiento pautado fue buena, con curación completa de la lesión. Destaca el gran tamaño de la QA (2 cm) en una paciente con factores de riesgo para el desarrollo de cáncer cutáneo. Algunos aspectos destacables de este caso son:

- La paciente tenía *antecedentes de QA y de fotoexposición crónica*, por lo que es una paciente de riesgo para el desarrollo de nuevas lesiones.
- En la primera visita en la que se diagnosticaron QA y se trataron con crioterapia se debía haber aconsejado medidas de prevención primaria, como la utilización adecuada de medios físicos de protección solar y el uso de la crema fotoprotectora (*solo la utilizaba de forma esporádica en verano*). Los fotoprotectores han mostrado reducir el riesgo de nuevas QA.
- A los pacientes con QA es necesario explicarles la naturaleza de la enfermedad, la posibilidad de presencia de nuevas lesiones y la necesidad de hacer un diagnóstico y tratamiento precoces (*la paciente tenía la lesión desde hacía 2 años y no la consideraba importante a pesar de haber sido tratada de lesiones similares en el pasado*).
- Estos pacientes se pueden beneficiar del autoexamen y de los controles periódicos por su médico de Atención Primaria o dermatólogo. El autoexamen es incruento, barato, fácil de realizar y el paciente adquiere responsabilidad en el control de su problema cutáneo.
- Aunque el riesgo de transformación de una QA en CE invasivo es bajo, la consideración actual de las QA como un carcinoma in situ hace que en general se recomiende su tratamiento de forma precoz. Por ética médica se recomienda el control periódico de estos pacientes, explicarles la naturaleza de su enfermedad, aconsejar medidas de prevención primaria, instruir sobre la autoexploración y pautar revisiones periódicas según las comorbilidades que permitan el tratamiento precoz de QA y la posible identificación de CE invasivos.

Bibliografía

1. Aceituno-Madera P, Buendía-Eisman A, Arias-Santiago S, Serrano-Ortega S. Changes in the incidence of skin cancer between 1978 and 2002. *Actas Dermosifiliogr* 2010; 101(1):39-46.

2. Akamine KL, Gustafson CJ, Davis SA, Levender MM, Feldman SR. Trends in sunscreen recommendation among US physicians. *JAMA Dermatol* 2014; 150(1):51-5.
3. MacKie RM. Awareness, knowledge and attitudes to basal cell carcinoma and actinic keratoses among the general public with in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18:552-5.
4. Lin JS, Eder M, Weinmann S. Behavioral counseling to prevent skin cancer: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 154:190-201.
5. Buendía-Eisman A, Feriche-Fernández E, Muñoz-Negro JE, Cabrera-León A, Serrano-Ortega S. Evaluation of a school intervention program to modify sun exposure behaviour. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98(5):332-44.
6. Gallagher RP. Sunscreens in melanoma and skin cancer prevention. *CMAJ* 2005; 173:244-5.
7. Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *Br J Dermatol* 2009; 161:732-6.
8. Jansen R, Osterwalder U, Wang SQ, Burnett M, Lim HW. Photoprotection: part II. Sunscreen: development, efficacy, and controversies. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(6):867.e1-14.
9. Jansen R, Wang SQ, Burnett M, Osterwalder U, Lim HW. Photoprotection: part I. Photoprotection by naturally occurring, physical, and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(6):853.e1-12.
10. Frieling UM, Schaumberg DA, Kupper TS, Muntwyler J, Hennekens CH. A randomized, 12-year primary-prevention trial of beta carotene supplementation for nonmelanoma skincancer in the physician's health study. *Arch Dermatol* 2000; 136:179-84.
11. Elmets CA, Viner JL, Pentland AP, Cantrell W, Lin HY, Bailey H, et al. Chemoprevention of nonmelanoma skincancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:1.835-44.
12. Stern RS, Weinstein MC, Baker SG. Risk reduction for nonmelanoma skin cancer with childhood sunscreen use. *Arch Dermatol* 1986; 122(5):537-45.
13. Buendía-Eisman A, Conejo-Mir J, Prieto L, Castillejo I, Moreno-Giménez JC, Arias-Santiago S. Buen Rayito Study: awareness, attitudes and behavior of teenagers to sunlight through a web based system in Spain. *Eur J Dermatol* 2013; 23(4):505-9.
14. Buendía Eisman A, Arias Santiago S, Moreno-Giménez JC, Cabrera-León A, Prieto L, Castillejo I, Conejo-Mir J. An Internet-based programme to promote adequate UV exposure behaviour in adolescents in Spain. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27(4):442-53.
15. Halpern AC, Kopp LJ. Awareness, knowledge and attitudes to non-melanoma skincancer and actinic keratosis among the general public. *Int J Dermatol* 2005; 44:107-11.
16. Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(1 Suppl. 1):S2-9.

17. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF. Actinic keratoses: natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs topical tretinoin chemoprevention trial. *Cancer* 2009; 115:2523-30.
18. Oliveria SA, Heneghan MK, Cushman LF, Ughetta EA, Halpern AC. Skincancer screening by dermatologists, family practitioners, and internists: barriers and facilitating factors. *Arch Dermatol* 2011; 147:39-44.
19. Renzi C, Mastroeni S, Mannooranparampil TJ, Passarelli F, Caggiati A, Potenza C, et al. Delay in diagnosis and treatment of squamous cell carcinoma of the skin. *Acta Derm Venereol* 2010; 90:595-601.
20. Shergill B, Zokaie S, Carr AJ. Non-adherence to topical treatments for actinic keratosis. *Patient Prefer Adherence* 2013; 8:35-41.

Coordinación y comunicación entre niveles asistenciales

Dra. Mercedes Redondo Sánchez

Centro de Salud de Atención Primaria El Torito, Madrid

Se señala la descoordinación entre niveles asistenciales como una carencia en nuestro sistema sanitario.

Es necesario buscar objetivos comunes y no contrapuestos, las soluciones deben ser efectivas.

Si logramos optimizar la comunicación haciendo que circule fluidamente de forma bidireccional, incrementando la resolución y acortando los tiempos de espera, evitando traslados innecesarios, priorizando derivaciones, sin duda mejoraremos la calidad de la atención al ciudadano.

La rotación en periodo formativo de especialistas hospitalarios en Atención Primaria puede considerarse un facilitador para la mejora de la comunicación entre niveles asistenciales.

La alianza constituye una estrategia de eficacia contrastada en el desarrollo de nuevos productos y servicios.

Por tanto, es necesario establecer estrategias de coordinación y continuidad asistencial entre Atención Primaria y Atención Especializada para garantizar una mejor atención sanitaria a los ciudadanos.

Las estrategias básicas para alcanzar estos objetivos se pueden resumir en:

1. Terminar con las rigideces jerárquicas, cuando existan, de los servicios de salud.
2. Nuestra filosofía asistencial tendrá que estar encaminada a la atención y responsabilidad compartidas.
3. Mayor implicación por parte de Atención Primaria en educación sanitaria y promoción de la salud.

4. Poner a disposición de Atención Primaria pruebas complementarias necesarias para resolver procesos que puedan ser atendidos y resueltos en ese ámbito.
5. Incorporar recursos de comunicación entre los dos niveles para una atención integral y completa.
6. Protocolos y formación conjunta: este es un elemento importante para desarrollar cultura de atención compartida. Elaboración de guías simples, breves y claras.
7. Programas de formación, difusión y discusión sobre utilización de recursos disponibles y otros no existentes.
8. Controlar el gasto, buscando la eficiencia en el uso de recursos. La prescripción terapéutica debe tener en cuenta las características de la patología específica y las condiciones del paciente.
9. Mejorar la confianza y el respeto entre niveles.

Pautas de actuación

Dra. Isabel Longo Imedio

Servicio de Dermatología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid

Dr. Carlos Serra Guillén

Servicio de Dermatología. Instituto Valenciano de Oncología, Valencia

Ante un paciente con lesiones sugestivas de queratosis actínicas hay que evaluar diversos factores

FACTORES RELACIONADOS CON LA LESIÓN

1. **Tamaño:** generalmente se trata de lesiones de pequeño tamaño (3- 4 mm) pero en ocasiones son máculas o placas de más de 1 cm.
2. **Número:** pueden ser lesiones escasas (menos de 10) o lesiones numerosas (más de 10).
3. **Distribución:** las lesiones pueden estar localizadas en un área limitada (agrupadas) o estar presentes en varias zonas (dispersas).
4. **Presencia o no de hiperqueratosis:** se trata de una escama de grosor variable que cubre la lesión. Es importante descartar que la lesión esté clínicamente infiltrada en la base. Si únicamente se aprecia hiperqueratosis, se puede eliminar de forma mecánica mediante curetaje o de forma química mediante la aplicación de vaselina salicílica al 10% durante varios días; posteriormente se realizará un tratamiento dirigido a la lesión o de campo en función del número y distribución de las lesiones.

FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE

1. **Edad:** la mayoría de los pacientes que requieren tratamiento para QA están jubilados, por lo que presentan menos problemas en cumplimentar tratamientos que producen efectos adversos locales de mayor intensidad.
2. **Comorbilidades:** hay que tener en cuenta la patología asociada del paciente ya que, aunque la absorción de los diferentes tratamientos tópicos es mínima y clínicamente poco relevante en la mayoría, en determinados pacientes puede suponer un riesgo añadido en función de la localización y la superficie a tratar; la región de cabeza y cuello está altamente vascularizada y todos los tratamientos producen en mayor o menor grado una respuesta inflamatoria que favorece la absorción sistémica. Un grupo de pacientes especialmente susceptibles son los trasplantados de órgano sólido, fundamentalmente los trasplantados renales, donde se han descrito casos de pérdida del injerto tras tratamiento con imiquimod y donde el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) está muy restringido por la posibilidad de empeorar la función renal. Otras patologías a tener en cuenta en pacientes en tratamiento con diclofenaco tópico son úlcera gástrica o duodenal, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca y diátesis hemorrágica. Imiquimod debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedades autoinmunitarias por el riesgo de empeoramiento. En cuanto a ingenol mebutato las interacciones con medicamentos que se absorben sistémicamente se consideran poco probables puesto que no se absorbe a nivel sistémico.
3. **Tratamientos concomitantes:** para tratamientos crónicos en general, no existen interacciones medicamentosas importantes, únicamente conocer la posible potenciación de efectos adversos en pacientes que reciben AINE orales y diclofenaco tópico. Para tratamientos de corta duración existe contraindicación para el uso de 5-fluorouracilo (ya sea tópico o sistémico) en pacientes que reciben brivudina, un antivirico indicado para el tratamiento del herpes zóster.
4. **Grado de autonomía:** los pacientes con menor autonomía dependen de terceras personas para la cumplimentación terapéutica, por lo que en estos casos se prefieren tratamientos de corta duración.
5. **Tratamientos previos para queratosis actínicas:** la experiencia previa con otros tratamientos condiciona las preferencias del paciente y la indicación del especialista. Hay pacientes que prefieren un tratamiento más prolongado a expensas de efectos adversos locales de menor intensidad, mientras que otros prefieren tratamientos de menor duración, a pesar de efectos locales de mayor intensidad. Estas preferencias deben adecuarse a la eficacia del tratamiento.

Tipos de tratamiento para QA

	Tratamiento dirigido a la lesión	Tratamiento de campo*
Primera línea	Crioterapia. 5-fluorouracilo 0,5% + ácido salicílico al 10%.	Diclofenaco. 5-fluorouracilo 5%. Imiquimod 5% y 3,75%. Ingenol mebutato. Terapia fotodinámica.
Segunda línea	Curetaje. Electrocoagulación.	Láser no ablativo. Otros: dermabrasión, <i>peelings</i> , retinoides tópicos y orales.

*Los fármacos que se detallan están ordenados alfabéticamente, no por orden de preferencia.

Tratamiento de QA en función del número y distribución

	Queratosis actínicas escasas (< 10)	Queratosis actínicas numerosas (> 10)
Lesiones dispersas	Tratamiento dirigido a la lesión o tratamiento de campo.*	Tratamiento secuencial dirigido a la lesión o tratamiento de campo.*
Lesiones agrupadas	Tratamiento de campo.	Tratamiento de campo.

*Especialmente en lesiones de mayor tamaño (superiores a 15 mm).

Estos factores condicionan la actitud terapéutica, que debe guiarse por el objetivo de proporcionar el tratamiento más eficaz con el perfil más favorable de seguridad teniendo en cuenta las expectativas reales sobre una correcta cumplimentación en función de las condiciones del enfermo.

El tratamiento más comúnmente empleado para lesiones aisladas es la crioterapia, pero generalmente los pacientes no toleran el tratamiento de más de 10 lesiones a la vez, por lo que se pueden realizar varias sesiones secuenciales. Los tratamientos de campo son también útiles para tratar lesiones aisladas, sobre todo aquellas de gran tamaño donde la crioterapia se tolera peor. En el caso de lesiones aisladas,

sobre todo si son numerosas, se prefieren tratamientos de campo de corta duración para evitar la falta de cumplimentación por parte del paciente. El tratamiento de campo también permite tratar lesiones subclínicas, estando especialmente indicado en pacientes con múltiples lesiones.

Las QA constituyen un marcador de daño actínico crónico, por lo que su presencia indica mayor riesgo de desarrollar otras formas de cáncer cutáneo asociadas con la sobreexposición solar. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones o formas agresivas de cáncer cutáneo, como los inmunodeprimidos, deberán seguir un control estricto por el dermatólogo en colaboración con el médico de Atención Primaria.

Test de evaluación para acreditación

pautas de actuación y seguimiento en queratosis actínica es una actividad de formación continuada y acreditada. Para poder evaluarse y optar al diploma acreditativo deberá dirigirse al Campus Virtual de la Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial, web:

<http://formacion.ffomc.org>

La evaluación se compone de 30 preguntas tipo test con 5 opciones de respuesta, siendo una de ellas la válida. El criterio de evaluación exigido para obtener los créditos correspondientes será el 80% de respuestas correctas.

Para poder realizar una correcta evaluación del beneficio-riesgo de los tratamientos farmacológicos, aconsejamos a los profesionales que consulten la información sobre las alertas, notas informativas y de seguridad que emite la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), disponible en el siguiente enlace:

<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/portada/home.htm>

Patrocinado por



Laboratorios LEO Pharma, S.A.